

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年3月25日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/024693 A1(51) 国際特許分類: C07D 215/48, A61K
31A47, 31A709, 31A496, 31/5377, 31A4375, A61P 31/18,
37/04, 43/00, C07D 401/04, 401/06, 405/12, 413/04,
417/06, 471/04, 491/052, 413/06, A61K 31/553, 31/541,
C07D 417/12, 409/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010212

(22) 国際出願日: 2003年8月11日 (11.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

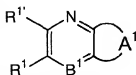
(30) 優先権データ:
特願2002-235582 2002年8月13日 (13.08.2002) JP
特願2002-245772 2002年8月26日 (26.08.2002) JP
特願2003-121726 2003年4月25日 (25.04.2003) JP
特願2003-270863 2003年7月4日 (04.07.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村井 均 (MU-
RAI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区
箕洲5丁目1番2番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka
(JP); 遠瀬 毅 (ENDO, Takeshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪
府大阪市福島区箕洲5丁目1番2番4号 塩野義製薬
株式会社内 Osaka (JP); 黒瀬 規之 (KUROSE, Noriyuki)
[JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区箕洲5丁目1番2番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 大司
照彦 (TAISHI, Teruhiko) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪
市福島区箕洲5丁目1番2番4号 塩野義製薬株式会社
内 Osaka (JP); 吉田弘志 (YOSHIDA, Hiroshi) [JP/JP];
〒553-0002 大阪府大阪市福島区箕洲5丁目1番2番
4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).(74) 代理人: 山内 秀晃, 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.);
〒553-0002 大阪府大阪市福島区箕洲5丁目1番2番
4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: H I V インテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物



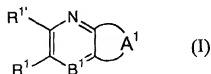
(I)

Z² is a single bond, optionally substituted alkylene, etc.; and R³ is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, etc.) and the other is hydrogen; and -A¹ is -C(-Y)=C(-R⁴)-C(-R⁵)-C(-R⁶)- (wherein Y is -OH, etc.; R⁴ is -COR⁷ (R⁷ is hydroxy, etc.), etc.; and one of R³ and R⁴ is carboxy, etc. and the other is hydrogen, etc.), etc.], a prodrug of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of either, or a solvate of any of these.(57) Abstract: A compound having antiviral activity, specifically a heterocyclic compound having HIV integrase inhibitory activity; and a medicine containing the compound, especially an anti-HIV drug. The compound is a compound represented by the formula (I): (I) [wherein B¹ is -C(R²)= or -N=; R¹ is hydrogen, etc.; one of R¹ and R² is a group represented by the formula -Z¹-Z²-Z³-R² (wherein Z¹ and Z³ each independently is a single bond, optionally substituted alkylene, etc.; and R² is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, etc.)



(57) 要約:

抗ウイルス作用を有する下記化合物、更に詳しくは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。



〔式中、B¹は-C(R²)=または-N=；R^{1'}は水素等；R¹およびR²の一方は、式：-Z¹-Z²-Z³-R⁵（式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン等；Z²は単結合、置換されていてもよいアルキレン等；R⁵は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等）で示される基、他方は水素；-A¹-は、-C(-Y)=C(-R⁴)-C(-R³)=C(-R⁴)-等（式中、Yは-OH等；R⁴は、-COR⁷（式中、R⁷はヒドロキシ等）等；R³およびR⁴の一方は、カルボキシ等、他方は水素等）〕で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物

明細書

H I V インテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物

技術分野

- 5 本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗H I V薬に関する。さらに本発明は明化合物およびその中間体の製造方法に関する。

背景技術

- 10 ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency virus、以下H I Vと略す) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズと略す) の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (A Z T、3 T C 等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗H I V薬の開発が期待されている。
- 15 また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている (参照：非特許文献1)。現在、抗H I V薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用さ
- 20 れているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗H I V薬の開発が要望されている。

インテグラーゼ阻害剤としては、例えば、1, 3-ジオキソブタン酸類、1, 3-プロパンジオン類等がある (特許文献1~6)。

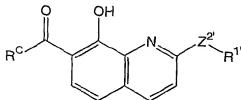
- 25 本発明化合物と比較的類似の構造を有するインテグラーゼ阻害剤が公知である (特許文献7~12)。

また本発明化合物と類似の構造を有するウイルス阻害剤が公知である (特許文献13~15)。

また、本発明化合物類似の構造を有する化合物としては、抗血小板剤であるベンズ

イミダゾール誘導体が開示されている（非特許文献2）。

さらに、HIVインテグラーゼ阻害作用を有する化合物として、
式：



- 5 （式中、 R^C はヒドロキシ又はアルコキシであり、 $Z^{2'}$ はアルキレン又はアルケニレンであり、 $R^{1'}$ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである）で示される化合物が開示されている（特許文献16、非特許文献3）。
- また、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリン及び5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンが開示されている（特許文献17）。

- 10 また本発明のキノリン骨格を有する化合物の合成法としては、特許文献18に記載の方法がある。しかし当該方法は多工程を要するものであり、より効率的な製法の開発が求められていた。なおキノリン骨格の合成法の1つとして、スクラップ（Skraup）反応が公知である（非特許文献4）。

（非特許文献1） Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93,

- 15 p18152-18157.

（非特許文献2） Chem. Pharm. Bull. 42(3) 560-569 (1994)

（非特許文献3） J. Med. Chem. 2000, 43, 1538-1540

（非特許文献4） Organic Reactions, vol.7 p.59 (1953)

（特許文献1） WO99/50245

- 20 （特許文献2） WO99/62520

（特許文献3） WO99/62897

（特許文献4） WO99/62513

（特許文献5） WO00/39086

（特許文献6） WO01/00578

- 25 （特許文献7） WO2002/30426

（特許文献8） WO2002/30930

- (特許文献 9) WO 2002/30931
 (特許文献 10) WO 2002/36734
 (特許文献 11) WO 2002/55079
 (特許文献 12) WO 02/070486
 5 (特許文献 13) WO 02/04444
 (特許文献 14) 特表平 2001-526265
 (特許文献 15) 特表平 2002-505660
 (特許文献 16) WO 98/45269
 (特許文献 17) US 8118185
 10 (特許文献 18) WO 02/070486

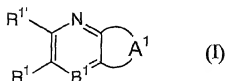
発明の開示

(発明が解決しようとする課題)

- 上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤またはその製造方法の開発が要望され
 15 ていた。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な含窒素芳香族複素環化合物、すなわち式
 (I) :



- 20 で示される化合物（以下、「本発明化合物」という）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

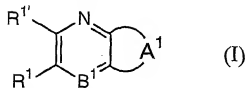
- さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロウイルス薬、抗 HIV 薬、抗 HTLV-1 (Human T cell leukemia virus type 1: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型) 薬、抗 FIV (Feline immunodeficiency virus: ネコエイズウイルス) 薬、抗 SIV (Simian immunodeficiency virus: サルエイズウイルス) 薬、特に抗 HIV 薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、
 25

本発明を完成するに至った。

- 本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬、インテグラーゼ阻害剤、抗 HIV 用合剤を提供するものであるが、これらは、
- 5 抗 HIV 薬としてのみならず、抗 AIDS 薬、すなわち、エイズおよびその関連臨床的症候、例えばエイズ関連合併症（ARC）、進行性全身化リンパ節症（PGL）、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗 HIV 抗体陽性および HIV 陽性症状の治療に特に有用である。
- 10

即ち、本発明は以下の発明に関する。

(1) 一般式 (I) :



[式中、B¹は-C(R²)=または-N=;

- 15 R¹およびR²の一方は、式：-Z¹-Z²-Z³-R⁵（式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z²は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、-CH(OH)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂-、-O-、-N(R⁶)-、-N(R⁶)CO-、-CON(R⁶)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-又は-CO-；R⁵は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R⁶は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基、他方は水素または置換基群Aから選択される置換基；
- 20

R¹'は、水素または置換基群Aから選択される置換基；

-A¹-は、-C(-Y)=C(-R⁴)-C(-R³)=C(-R⁴)-、-C(-

- $Y) = C(-R^A) - C(-R^3) = N-, -C(-Y) = C(-R^A) - C(=X)$
 $-N(-R^4)-, -C(-Y) = C(-R^A) - N = C(-R^4)-, -C(-Y)$
 $= C(-R^A) - C(-R^3) - C(-R^4)-, -C(-Y) = C(-R^A) - O -$
 $C(-R^4)-, -C(-Y) = C(-R^A) - C(-R^3) - O-, -C(-Y) =$
 5 $C(-R^A) - O-,$ または $-C(-Y) = C(-R^A) - C(=X) - O-$

(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子；

Yは-OH、-SH又は-NH₂；

- R^A は、 $-C(=Z)R^7$ (式中、Zは酸素原子又は硫黄原子； R^7 は置換基群Aから
 選択される置換基)、 $-NHOH$ 、 $-N=NR^{10}$ (式中、 R^{10} は水素、アルキル、
 10 アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-NHSO_2R^{12}$ (式中、 R^{12}
 12 はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、
 $-PO(OH)(R^{13})$ (式中、 R^{13} はアルキル、アリール又はアラルキル)、ま
 たは式：



- 15 (式中、C環は置換基群Aから選択される置換基または式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$
 で示される置換基 (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は前記と同意義) で1~4ヶ所
 置換されていてもよい含窒素芳香族複素環) で示される基；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基または水素；

置換基群Aは、ハロゲン、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、カルボキシ、

- 20 置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、アルコシアル
 キル、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、置換されていてもよいアルケニル、
 置換されていてもよいアルキニル、アルキルスルホニル、アルキルオキシスルホニル、
 置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニル、アルキル
 チオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコシアル
 25 キル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、
 アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イ
 ソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい

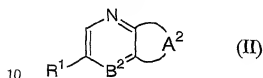
カルバモイルアルキル、置換されていてもよいスルファモイル、スルホアミノ、スルホ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、ホスホノ、ホスフィニコ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアラールキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラールキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラールキルオキシ、置換されていてもよいアラールキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラールキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラールキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアラールキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールカルボニルアルキル、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ及び置換されていてもよいアリールカルボニルからなる群)、

ただし、(1) $-A^1-$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - C(-R^3) = C(-R^4)-$ である場合は、 R^A は置換カルバモイルではなく、(2) $-A^1-$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - C(-R^3) = C(-R^4)-$ である場合は、 R^1 は水素であり、(3) $-A^1-$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - N = C(-R^4)-$ である場合は、 R^A は置換カルバモイルではない。(1)および(3)の置換カルバモイルにおいては、N原子に、 $-L-A^3$ (Lは単結合、またはそれぞれ置換されていてもよくヘテロ原子が介在していてもよい、アルキレン、アルケニレン、シクロアルキレン、アルキルシクロアルキレン、シクロアルキルアルギレンもしくはアルキル(シクロアルキル)アルギレンまたは $-O(C=O)-$ もしくは $-C(=O)O-$; A^2 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基および $-R^m$ (R^m は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいフェニルである)で示される基が同時に置換しており、または“ $-R^m$ ”と“ $-$

L-A³”は隣接するN原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成する。]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- 5 上記化合物 (I) において、B¹がCR²であり、A¹が-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)=C(-R⁴)-である場合は、R²は好ましくは、OH以外の基であり、より好ましくは水素である。

(2) 一般式 (II) :



[式中、B²は-C(R^{2'})=または-N=;

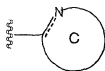
R¹およびR^{2'}の一方は、式:-Z¹-Z²-Z³-R⁵(式中、Z¹、Z²、Z³およびR⁵は上記1と同意義)で示される基、他方は水素;

- 15 -A²-は、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)=C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)=N-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-N(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)-C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-O-C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)-O-、-C(-Y)=C(-R^B)-O-
20 =C(-R^B)-O-、または-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-O-
(式中、XおよびYは上記1と同意義;

R^Bは、-C(=O)R²⁶(式中、R²⁶はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ)、

- CON(R⁸)(R⁹)(式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素、アルキル、
25 アラルキル又はアシル)、-NHOH、-N=NR¹⁰(式中、R¹⁰は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、-NHOSO₂R¹²(式中、R¹²はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、-PO(OH)

$_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})(\text{R}^{13})$ (式中、 R^{13} はアルキル、アリール又はアラルキル)、
または式：



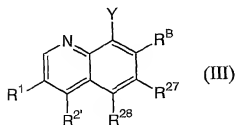
(式中、C環は上記1と同意義)で示される基；

- 5 R^{24} および R^{25} の一方は、
- カルボキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OR}^{16}$ (式中、 R^{16} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、
- 10 又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよいアミノ)、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OR}^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CONHR}^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-\text{SO}_3\text{R}^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})(\text{R}^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COR}^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CN}$ 、 $-\text{R}^{41}-\text{COOR}^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール、
- 25 他方は水素又はヘテロサイクル；

- ただし、(1) $-A^1-$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - C(-R^3) = C(-R^4)$
 -である場合は、 R^A は置換カルバモイルではなく、(2) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)$
 $= C(-R^A) - C(-R^3) = C(-R^4)$ -である場合は、 $R^{1'}$ は水素であり、
 (3) $-A^1-$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - N = C(-R^4)$ -である場合は、
 5 R^A は置換カルバモイルではない。(1)および(3)の置換カルバモイルにおいて
 は、N原子に、 $-L-A^3$ (Lは単結合、またはそれぞれ置換されていてもよくヘテ
 ロ原子が介在していてもよい、アルキレン、アルケニレン、シクロアルキレン、アル
 キルシクロアルキレン、シクロアルキルアルキレンもしくはアルキル(シクロアルキ
 10 ル)アルキレンまたは $-O(C=O)-$ もしくは $-C(=O)O-$; A^3 は置換され
 てもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基お
 よび $-R^m$ (R^m は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよ
 いフェニルである)で示される基が同時に置換しており、または“ $-R^m$ ”と“ $-L$
 $-A^3$ ”は隣接するN原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成す
 15 る。]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれ
 らの溶媒和物。

上記化合物(2)において、好ましくは、 R^1 は $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ で示される基
 であり、 $R^{2'}$ は水素である。

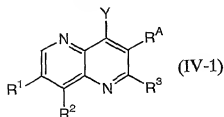
- 20 (3) 一般式(III)：



- (式中、Y、 R^B 、 R^1 、および $R^{2'}$ は上記2と同意義； R^{27} および R^{28} の一方は、
 カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水
 25 素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (式中、 R^{16} は水素、アル

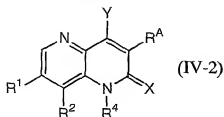
- キル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアラールキル、または置換されていてもよいアミノ)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}CO$
 R^{23} (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、
 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール、他方は水素又はヘテロサイクル)で示される上記
 1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(4) 一般式(IV-1)：



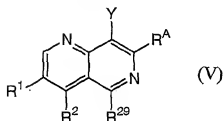
- (式中、Y、 R^A 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は上記1と同意義)で示される上記1記載
 25 の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(5) 一般式 (IV-2) :



(式中、X、Y、R^A、R¹、R²、およびR⁴は上記1と同意義)で示される上記1
記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和
5 物。

(6) 一般式 (V) :

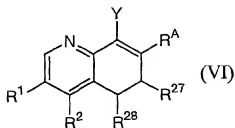


[式中、Y、R^A、R¹、およびR²は上記1と同意義；R²⁹は、水素、カルボキシ、
10 -N(R¹⁴)(R¹⁵)(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、
シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶(式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又
はアリール)、-C(=O)R¹⁷(式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、
アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、アルコシカルボ
15 ニルメチル又は置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロ
アリール)、-C(=S)R¹⁷(式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは-SO₂R²¹
(式中、R²¹はアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよ
いアラルキル又は置換されていてもよいアミノ)またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって
置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する
窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を有してても
20 よく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH₂)₀₋₃
OR¹⁸(式中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH₂)₁₋₃C
ONHR¹⁹(式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO₃R²⁰
(式中、R²⁰はアルキル又はヒドロキシ)、-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル

又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{6-9}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルコキシ]で示される上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

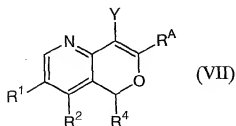
(7) 一般式(VI) :



(式中、Y、 R^A 、 R^1 、および R^2 は上記1と同意義； R^{27} および R^{28} は上記3と同意義)で示される上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

15

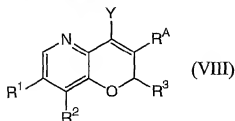
(8) 一般式(VII) :



(式中、Y、 R^A 、 R^1 、 R^2 、および R^4 は上記1と同意義)で示される上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20

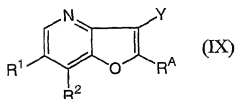
(9) 一般式(VIII) :



(式中、Y、R⁴、R¹、R²、およびR³は上記1と同意義)で示される上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

5

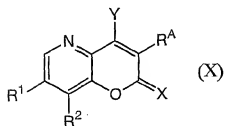
(10) 一般式(IX) :



(式中、Y、R⁴、R¹、およびR²は上記1と同意義)で示される上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

(11) 一般式(X) :



(式中、X、Y、R⁴、R¹、およびR²は上記1と同意義)で示される上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

15

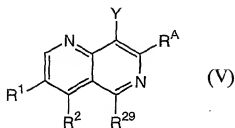
(12) R³またはR⁴が、カルボキシ又は-N(R¹⁴)(R¹⁵)(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクル

を形成する)である上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- (13) R^3 または R^4 が、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)または R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)である上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

(14) 式:



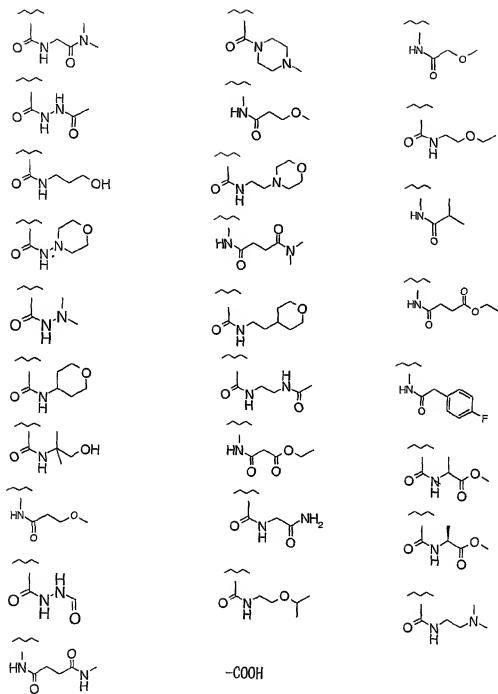
- (式中、 R^1 は式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は上記1と同意義)で示される基; R^2 は水素; R^{29} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアルケニル;置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、アシルまたは置換されていてもよいアルキル; R^A は式: $-C(=O)-R^7$ (式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラールキルまたは置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ; Y はヒドロキシ)で示される上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

25

(15) R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル； R^2 は水素； $R^{2'}$ は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル；置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ （式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、 NR^8R^9 （ R^8 および R^9 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシまたは置換されていてもよいアミノ）、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ）； Y はヒドロキシである上記14記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(16) R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル； R^2 は水素； $R^{2'}$ は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル；置換されていてもよいアルキニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ （式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、 NR^8R^9 （ R^8 は水素、 R^9 は、水素、アルコキシで置換されていてもよいアルキルまたはアルキルで置換されていてもよいアミノ）または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ； Y はヒドロキシである上記14記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(17) R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル； R^2 は水素； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ （式中、 R^7 はヒドロキシ、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHOCH_3$ 、 $-NHN(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、置換されていてもよいビベリジルオキシ、または置換されていてもよいテトラヒドロピラニルオキシ）； Y はヒドロキシ； $R^{2'}$ は以下に示されるいずれかの基：



- または置換されていてもよいアミノ（例：-NHSO₂Me、-NHCOMe、-NHSO₂NMe₂、
 -NHSO₂iPr、-NHSO₂-Ph-4F、-NHSO₂Et、-NHSO₂Bn、-NHSO₂CH₂CF₃、
 5 -NHSO₂CH₂CO₂Me、-NHSO₂CHCH₂iPr、-NHSO₂CHCH₂Ph、
 -NHSO₂CH₂CH₂Ph、-NHCOCH₂CH₂OMe、-NHCOPh、-NHCOEt、-NHCO-c-Pr、

- NHCO-c-hex、-NHCOCH₂CO₂Et、-NHCO-2-チエニル、-NHCO-5-イソキサゾリル、
 -NHCONMe₂、-NHCO₂Et、-NHCOCO₂Et、-NHCOCH₂CH₂CO₂Me、N-サクシイミ
 ド、-NHCOCOCONMe₂、-NHCOCOCH₂CONHMe、-NHCOCOCONH₂、-NHCO₂Me、-
 NHCO-2-pyrimidine、-NHCO-2-フラン、-NHCO-3-トリアゾール-1-Me、-NHCO₂iPr、
 5 -NHCO₂CH₂CH₂OMe、p-トルエンスルホニルアミノ、(2-チアゾール-4-イ
 ル)アセチルアミノ、2-(ジメチルカルバモイル)アセチルアミノ、チアゾール-
 4-カルボニルアミノ、メチルアミノオキサリルアミノ、(チアゾール-5-カルボ
 ニル)アミノ)、
 置換されていてもよいアルキニル(例:-C≡CCH₂OMe、-C≡CPh、-C≡C-n-Pr、-C
 10 ≡CCO₂Me、-C≡CCH₂NHAc、-C≡CCH₂NHSO₂Me、-C≡C-シクロベンチル-(1-OH)、
 -C≡CCH₂OH)
 置換されていてもよいカルバモイル(例:-CONHiPr、-CONHCH₂CH₂OMe、-CONH-N-
 モルホリル、-CONHNHAc、-CO-(4-Me-ピペラジン)、-CONH-(2-チアゾール)、
 -CONHCH₂CONMe₂、-CONH(CH₂)₃OCOCF₃、-CONEt₂、-CO-モルホリル、-
 15 CONHSO₂Me、-CONMeSO₂Me、-CONHSO₂Ph)
 、-CF₃、-COMe、-SMe、-SO₂Me、-OMe、-OCH₂CO₂Me、-OCH₂CH₂OMe、-CH₂CH=CH₂、
 -CN、4-ピベリジル、-NH₂、水素、Cl、Br、COOMe、2-オキシピロリジル、
 2-オキシピベリジル)
 である上記14記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又は
 20 それらの溶媒和物。

- (18) R¹は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル；R²は水素；R^Aは式：
 -C(=O)-R⁷(式中、R⁷はメトキシ、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NH₂、-NHN(CH₂)₂、
 -O(CH₂)₃OCH₃、-OCH(CH₂)CH₂OCH₃、置換されていてもよいピベリジルオキシ(置
 25 換基：アセチルまたはメタンスルホニルオキシ)、または置換されていてもよいテトラ
 ヒドロピラニルオキシ；Yはヒドロキシ；R²⁰は
 置換されていてもよいアミノ(例:-NHCOMe、-NHSO₂NMe₂、-NHCOCH₂CH₂OMe、
 -NHCOPh、-NHCOCH₂CO₂Et、-NHCO-2-チエニル、-NHCO₂Et、-
 NHCOCH₂CH₂CO₂Me、-NHCOCOCONMe₂、-NHCOCOCONH₂、)、

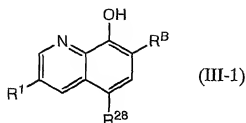
置換されていてもよいアルキニル（例： $-C\equiv CCH_2OMe$ 、 $-C\equiv CCH_2NHAc$ 、 $-C\equiv CCH_2NHSO_2Me$ 、 $-C\equiv C$ -c-pen-(1-OH)、 $-C\equiv CCH_2OH$ ）

$-CH_2CH=CH_2$ 、4-ピペリジル、または 水素）

である上記 1 4 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又は

5 それらの溶媒和物。

(19) 式；



(式中、

10 R^B は、 $-C(=O)R^{2B}$ （式中、 R^{2B} はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ）または $-CON(R^B)(R^B)$ （式中、 R^B および R^B はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシ）

15 R^1 は、式： $-Z^2-R^5$ （式中、 Z^2 は置換されていてもよいアルキレン； R^5 は置換されていてもよいアリール）で示される基；

R^{2B} は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ （式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ （式中、 R^{16} は水素、アルキル、アシル又はアリール）、 $-C(=O)R^{17}$ （式中、 R^{17} は水素、

20 ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアララルキル、または置換されていてもよいアミノ）、 $-C(=S)R^{17}$ （式中、 R^{17} は前記と同意義）、もしくは $-SO_2R^{21}$ （式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいア

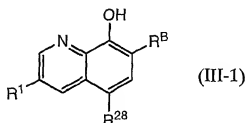
25 ミノ）または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原

- 子および／または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)
- で示される上記 1 記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- 15 $(20)R^B$ は、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ)
- R^1 は、式： $-Z^2-R^5$ (式中、 Z^2 はメチレン； R^5 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル) で示される基；
- 20 R^{28} は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (式中、 R^{16} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよいアミノ)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原

- 子および／または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、
 5 $S O_2 R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、
 10 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール、である上記 19 記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- 15 (21) 式:



- (式中、 R^B は、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、または置換されていてもよいヘテロ
 20 サイクルオキシであり、より好ましくはヒドロキシ、アルコキシまたは置換されていてもよいヘテロサイクルオキシである)

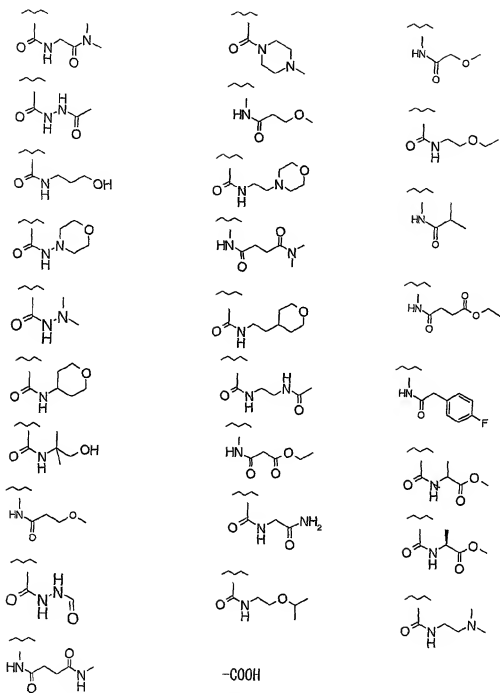
R^1 は、式： $-CH_2-R^5$ (式中、 R^5 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル)で示される基；

- R^{28} は、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケ
 25 ニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、置換され

ていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいヘテロ環アルキル、または置換されていてもよいアリール)

で示される上記 1 記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- 5 (22) R^B は、 $-C(=O)R^{20}$ (式中、 R^{20} はヒドロキシ、アルコキシまたは置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ) ; R^1 は、式： $-CH_2-R^6$ (式中、 R^6 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル) で示される基 ; R^{28} は以下に示されるいずれかの基 ;



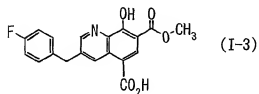
または、後記試験例の表 1 に記載の実施例化合物における R^{26} に相当する基、
 で示される上記 19 記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和
 物。

- 5 (23) R^B が、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はアルコキシ) である、上記 22 記
 載の化合物。

(24) R^B が、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はアルコキシ)、 R^{28} がカルボキシである、請求項2記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物

(25) 式；

5



で示される化合物 (I-3)、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(26) 上記25記載の化合物 (I-3)、そのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩もしくはアミン塩。

(27) 上記25記載の化合物 (I-3)、そのメグルミン塩、またはそれらの溶媒和物。

(28) 上記1~27のいずれかに項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

15 (29) 酵素阻害剤である上記28記載の医薬組成物。

(30) 核酸関連酵素阻害剤である上記28記載の医薬組成物。

(31) HIVインテグラーゼ阻害剤である上記28記載の医薬組成物。

(32) 抗HIV剤である上記28記載の医薬組成物。

(33) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である上記28記載の
20 医薬組成物。

(34) 上記31記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗HIV用合剤。

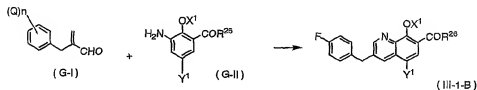
(35) 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する上記31記載の医薬組成物。

25 (36) 上記28記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関

連合併症の発症予防又は治療方法。

(37) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための上記1～27のいずれかに記載の化合物の使用。

- (38) 以下の式で示され、化合物 (G-I) と化合物 (G-II) とを酸触媒存在下で反応させることを特徴とする、化合物 (III-1-B)、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物の製造方法。



(式中、

- 10 Qはハロゲン；

nは0～3の整数；

X¹は水素またはフェノール性水酸基の保護基；

R²⁰はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換

- 15 されていてもよいヘテロサイクルオキシまたは-N(R⁸)(R⁹) (式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシ)；

Y¹は水素、ハロゲン、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₉OR¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アル

- 20 ルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアラールキル、または置換されていてもよいアミノ)、-C(=S)R¹⁷ (式中、R¹⁷は前記と同意義)、

- 25 もしくは-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR¹⁴とR¹⁶は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および／

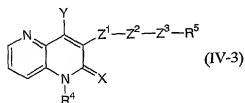
または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)

(39) (Q) nがF; R^{26} がアルコキシ; Y^1 が水素、ハロゲン、カルボキシ、またはアルコシカルボニルである、 X^1 がエーテル系保護基またはエステル系保護基である、上記38記載の製造方法。

15 (40) (Q) nがp-F; R^{26} がメトキシ; Y^1 が水素、ハロゲン、カルボキシ、またはメトシカルボニル; X^1 が水素、アルキルまたはアラルキルである、上記38記載の製造方法。

(41) 酸触媒及び酸化剤の存在下で行う、上記(38)記載の製造方法。

20 また、以下に示す一般式(IV-3)：



(式中、X、Y、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^4 および R^5 は上記(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物もHIVインテグラーゼ阻害剤として好ましい。

25

本発明化合物について更に説明する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒に
なって同一の意義を有する。

Yとしては、-OHが好ましい。

5 Xとしては、酸素原子が好ましい。

式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び R^5 は上記(1)と同意
義である。)で示される基としては、例えば、式： $-R^5$ 、式： $-CH_2-R^5$ 、式：
-CH=CH- R^5 、式： $-CH(OH)-R^5$ 、式： $-S-R^5$ 、式： $-SO-R^5$ 、
式： $-SO_2-R^5$ 、式： $-SO_2NH-R^5$ 、式： $-NH-SO_2-R^5$ 、式： $-O-R$
10 $-R^5$ 、式： $-NH-R^5$ 、式： $-NHCO-R^5$ 、式： $-CONH-R^5$ 、式： $-C(=$
O)- $O-R^5$ 、式： $-O-C(=O)-R^5$ 、式： $-CO-R^5$ 、式： $-C_2H_4-R$
 $-R^5$ 、式： $-CH=CH-CH_2-R^5$ 、式： $-CH(OH)-CH_2-R^5$ 、式： $-S-$
 CH_2-R^5 、式： $-SO-CH_2-R^5$ 、式： $-SO_2-CH_2-R^5$ 、式： $-SO_2N$
 $H-CH_2-R^5$ 、式： $-NH-SO_2-CH_2-R^5$ 、式： $-O-CH_2-R^5$ 、式：
15 $NH-CH_2-R^5$ 、式： $-NHCO-CH_2-R^5$ 、式： $-CONH-CH_2-R^5$ 、
式： $-C(=O)-O-CH_2-R^5$ 、式： $-O-C(=O)-CH_2-R^5$ 、式：
 $CO-CH_2-R^5$ 、式： $-CH=CH-CH=CH-R^5$ 、式： $-CH=CH-CH$
 $(OH)-R^5$ 、式： $-CH=CH-S-R^5$ 、式： $-CH=CH-SO-R^5$ 、式：
 $-CH=CH-SO_2-R^5$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-R^5$ 、式： $-CH=C$
20 $H-NH-SO_2-R^5$ 、式： $-CH=CH-O-R^5$ 、式： $-CH=CH-NH-R^5$ 、
式： $-CH=CH-NHCO-R^5$ 、式： $-CH=CH-CONH-R^5$ 、式： $-CH$
 $=CH-C(=O)-O-R^5$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-R^5$ 、式： $-C$
 $H=CH-CO-R^5$ 、式： $-CH_2-CH=CH-R^5$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-$
 $-R^5$ 、式： $-CH_2-S-R^5$ 、式： $-CH_2-SO-R^5$ 、式： $-CH_2-SO_2-$
25 R^5 、式： $-CH_2-SO_2NH-R^5$ 、式： $-CH_2-NH-SO_2-R^5$ 、式： $-CH_2$
 $-O-R^5$ 、式： $-CH_2-NH-R^5$ 、式： $-CH_2-NHCO-R^5$ 、式： $-CH_2$
 $-CONH-R^5$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-R^5$ 、式： $-CH_2-O-C(=$
O)- R^5 、式： $-CH_2-CO-R^5$ 、式： $-CH(OH)-CH=CH-R^5$ 、式：
 $-S-CH=CH-R^5$ 、式： $-SO-CH=CH-R^5$ 、式： $-SO_2-CH=CH$

$-R^6$ 、式： $-SO_2NH-CH=CH-R^6$ 、式： $-NH SO_2-CH=CH-R^6$ 、
 式： $-O-CH=CH-R^6$ 、式： $-NH-CH=CH-R^6$ 、式： $-NHCO-CH=CH-R^6$ 、
 式： $-CONH-CH=CH-R^6$ 、式： $-C(=O)-O-CH=CH-R^6$ 、式： $-O-C(=O)-CH=CH-R^6$ 、式： $-CO-CH=CH-R^6$ 、
 5 式： $-C_3H_6-R^6$ 、式： $-CH_2-CH=CH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-S-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-SO-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-SO_2-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-NH SO_2-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-O-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-NH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-NHCO-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-CONH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-CH_2-R^6$ 、式： $-CH_2-CO-CH_2-R^6$ 、式： $-C_2H_4-CH=CH-R^6$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-S-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-SO-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-SO_2-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-NH SO_2-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-O-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-NH-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-NHCO-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-CONH-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH_2-CO-CH=CH-R^6$ 、式： $-CH=CH-C_2H_4-R^6$ 、
 20 式： $-CH=CH-CH=CH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-CH(OH)-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-S-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-SO-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-SO_2-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-NH SO_2-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-O-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-NH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-NHCO-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-CONH-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-C(=O)-O-CH_2-R^6$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-CH_2-R^6$ 又は式： $-CH=CH-CO-CH_2-R^6$ （式中、 R^6 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、又は置換されていてもよいヘテロサイクルであ

る。)で示される基等が挙げられる。

特に、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び R^5 は上記(1)と同意義である。)で示される基として好ましいのは、

- 1) Z^1 及び Z^3 が単結合である場合、
- 5 2) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が単結合、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 又は低級アルキレン (特に $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$)である場合、
- 3) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が単結合、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 又は低級アルキレン (特に $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$)であり、 R^5 が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールの場合、
- 10 4) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-C_2H_4-$ であり、 R^5 が置換されていてもよいアリール (特にフェニルが好ましい。)の場合、
- 5) Z^1 が単結合又はアルキレンであり、 Z^3 が単結合であり、 Z^2 が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン又は $-O-$ であり、 R^5 が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアル
- 15 キルの場合、
- 6) Z^1 が単結合又はアルキレンである場合、
- 7) Z^1 が単結合である場合、
- 8) Z^2 が単結合、アルキレン、 $-SO_2-$ 又は $-O-$ である場合、
- 9) Z^2 が単結合、アルキレン又は $-O-$ である場合、
- 20 10) Z^3 がアルキレン又は $-O-$ である場合、
- 11) Z^3 が単結合又はアルキレンである場合、
- 12) R^5 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、
- 13) R^5 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロア
- 25 ルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル又は置換されていてもよいアリールである場合、
- 14) R^5 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合、

15) R^5 が置換されていてもよいアリールである場合、

16) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 がアルキレンであり、 R^5 が置換されていてもよいアリールである場合、

17) Z^1 が単結合又はアルキレンであり、 Z^3 が単結合であり、 Z^2 が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 R^5 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルである場合、

が好ましい。

式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ で示される基の好ましい具体例としては、フェニル、

- 2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-プロモフェニル、4-ビフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、2,5-ジフルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,6-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-プロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-プロモフェニル)エチル、2-(4-ビフェニル)エチル、ベンゼンス

- ルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-ブロモベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2, 4-ジフルオロフェニルチオ、2, 6-ジフルオロフェニルチオ、2, 5-ジフルオロフェニルチオ、3, 4-ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、3-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-ヒドロキシフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオ、4-ブromoフェニルチオ、4-ピフェニルチオ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、2, 4-ジフルオロフェノキシ、2, 6-ジフルオロフェノキシ、2, 5-ジフルオロフェノキシ、3, 4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-ブromoフェノキシ、4-フェニルフェノキシ、ベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4-ジフルオロベンゾイル、2, 6-ジフルオロベンゾイル、2, 5-ジフルオロベンゾイル、3, 4-ジフルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-ブromoベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフェン-3-イル)メチル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル、(2-フルオロピリジン-5-イル)

メチル、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル等が挙げられる。

好ましくは、R¹が-Z¹-Z²-Z³-R⁵で示される基であり、より好ましくはハロゲンで置換されていてもよいベンジル、特に4-フルオロベンジルである。

5 式：



(C環は上記(1)と同意義)で示される基としては、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリール(以下の(T1)、(T2))が好ましく、さらには、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリール(以下の(T3)、(T4))が好ましい。



(T1)



(T2)



(T3)



(T4)

15 (式中、T1～T4で示される基は結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であるヘテロアリールを表わす。Nは窒素原子、Qは窒素原子に隣接する原子；Hetはヘテロ原子)

なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。また、曲線で示した部分は、C環を構成する原子及び結合を意味し、C環が芳香性を表わすように選択すればよい。C環は、上記式に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、C環の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。C環を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。なお、C環には単環のみならず縮合環(2～5個の縮合環)も含まれるが、特に単環又は2環、さらには単環が好ましい。

25 C環が単環であるヘテロアリールとしては、結合手を有する原子に隣接する一方の

- 原子が窒素原子であり、更に酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員のヘテロアリールを意味し、特に5又は6員のヘテロアリールが好ましい。例えば、ピロール-2-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサ
- 5 ザール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ビリジン-2-イル、ビリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、
- 10 フラザン-8-イル等が挙げられる。

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサ

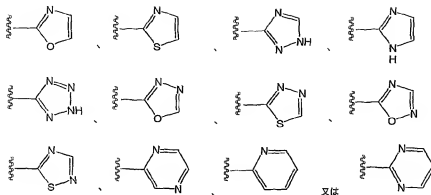
15 ザール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ビリジン-2-イル、ビリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-8-イル等が挙げられる。

- 20 さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チア
- 25 ジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル等が挙げられる。

C環が縮合環であるヘテロアリールとしては、上記の単環に1～4個の5～8員の芳香族炭素環（5～8員の芳香族炭素環）及び／又は他の5～8員の芳香族ヘテロ環

- (酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香族複素環)が縮合したヘテロアリアルを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、
- 5 キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。
- 10 特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、
- 15 プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、フェナントリジン-6-イル等が挙げられる。
- さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ
- 20 結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キナゾリン-2-イル、プリン-2-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル等が挙げられる。

特に、式：



で示される基が好ましい。

- 一般式 (II) において、 R^{24} および R^{25} のどちらか一方しか存在しない場合、
- 5 その R^{24} または R^{25} は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよいアミノ)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素
- 10 原子、硫黄原子および/または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、
- 15 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいア
- 20

リアルまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリー
ルまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。特に、カルボキシ又は $-N(R^{14})$
(R^{15}) (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシル
又は $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)) が好
5 ましい。

さらに好ましくは、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独
立して水素、アルキル、アシルもしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置
換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と
共に環内に窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を有していてもよく、置換さ
10 れていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) が挙げられる。

「アルキレン」は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例
えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエ
チレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1
15 ～4個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又
はテトラメチレンが挙げられる。好ましくはメチレンである。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する
炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、
プロベニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3個の直鎖状の
20 アルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロベニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例え
ば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチ
ル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘ
キシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等が挙げられ
25 る。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、*n*-プ
ロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチ
ル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルが挙げ
られる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数

2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル（例えば、3-イソチアジアゾリル、4-イソチアジアゾリル、5-イソチアジアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、

ビリミジニル（例えば、2-ビリミジニル、4-ビリミジニル、5-ビリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンズイミダゾリル（例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、キナゾリル（例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル）、キノリル（例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル）、イソキノリル（例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）、プリル、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル（例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル）、イソインドリル、ファナジニル（例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル）又はフェノチアジニル（例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル）等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数 3 ～ 10 の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数 3 ～ 10 の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、

- 例えば、シクロプロベニル（例えば、1-シクロプロベニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、
- 5 シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

- 「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、
- 10 例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、
- 15 2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であつてもよく、不飽和であつてもよい。

- 「 R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に窒素原子、硫黄原子、および/または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する」場合の含窒素ヘテロサイクルとしては5または6員のヘテロサイクルが好ましく、オキソで置換されていてもよい。例えば、[1, 2]チアジナン1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン1, 1-ジオキシド、ピペリジン-2-オン、ピロリジン-2-オン等が挙げられる。

- 「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アルコシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、*n*-プロポシカルボニル、イソ

プロポキシカルボニル、*n*-プトキシカルボニル、イソプトキシカルボニル、*tert*-プトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-プトキシメチル、イソプトキシメチル、*tert*-プトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、*n*-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、*n*-プトキシエチル、イソプトキシエチル、*tert*-プトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、*tert*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、*n*-ヘプチルスルホニル、*n*-オクチルスルホニル、*n*-ノニルスルホニル、*n*-デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

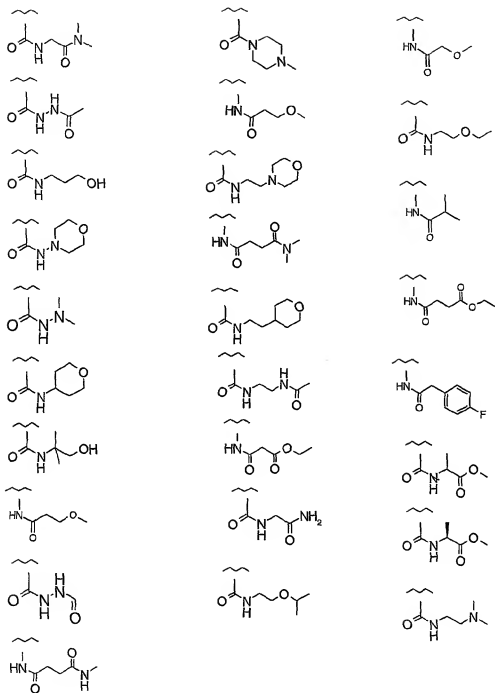
「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル（例：カルバモイルメチル）、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル（例：ジメチルカルバモイルエチル）、ヒドロキシアルキル、ヘテロサイクルアルキル（例：モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル）、アルコキシカルボニルアルキル（例：エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル）、モノまたはジアルキルアミノアルキル（例：ジメチルアミノエチル）等）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、*i*-プロポキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、置換されてい

- てもよいアルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピロニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニル、メチルカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル（例：メトキシエチルカルボニル）、
- 5 アルキルカルバモイルアルキルカルボニル（例：メチルカルバモイルエチルカルボニル）、アルコキシカルボニルアセチル等）、置換されていてもよいアリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、トルオイル等）、置換されていてもよいアラールキル（例えば、ベンジル、4-フーベンジル等）、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル等）、アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル）、置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル等）、アルキルで置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、トリチル等）、アルキルアミノスルホニル（例えば、アルキルアミノスルホニル（例えば、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等）、アルキルアミノカルボニル（例えば、ジメチルアミノカルボニル等）、アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル等）、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、置換されていてもよいスルファモイル（例
- 10 えば、スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等）、アルキルカルボニルアミノ（例：メチルカルボニルアミノ）、ヘテロサイクル（例：モルホリノ、テトラヒドロピラニル、チエニル）、置換されていてもよいアミノ（例：モノまたはジアルキルアミノ（例：ジメチルアミノ）、ホルミルアミノ）、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル等が挙げられる。上記置換機でモノまたはジ置換されていてもよい。
- 15 20 25

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ基は、アルキレン（例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン）等で置換され、アミノ基の窒素原子と共に、O、S原子を含有してもよい環を形成していてもよい。

- 「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ基は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および／または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクル（、好ましくは5～7員環であり、また好ましくは飽和である）を形成してもよく、該環はオキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、カルバモイル、ベンジル、ヒドロキシ低級アルキル、アシル、低級アルコシカルボニルメチル、低級アルキルスルホニル、低級アルコキシ、カルバモイルカルボニル等で置換されていてもよい。環を形成する硫黄原子はオキシで置換されていてもよい。例えば、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、チアジナン-2-イル、2-オキシピペリジノ、2-オキシピロリジノ、1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル、4-ヒドロキシモルホリノ等の5員または6員の環等が好ましい。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」は好ましくは、以下に示される基である（以下、置換基群A-1という）。これらは特に、 R^{28} や R^{29} として好ましい。



または、

置換されていてもよいアミノ(例: -NHSO₂Me、-NHCOMe、-NHSO₂NMe₂、-NHSO₂iPr、
 -NHSO₂-Ph-4F、-NHSO₂Et、-NHSO₂Bn、-NHSO₂CH₂CF₃、-NHSO₂CH₂CO₂Me、
 5 -NHSO₂CHCH₂iPr、-NHSO₂CHCH₂Ph、-NHSO₂CH₂CH₂Ph、-NHCOCH₂CH₂OMe、
 -NHCOPh、-NHCOEt、-NHCO-c-Pr、-NHCO-c-hex、-NHCOCH₂CO₂Et、-NHCO-

- 2-チエニル、-NHCO-5-イソキサゾリル、-NHCONMe₂、-NHCO₂Et、-NHCOCO₂Et、
 -NHCOCH₂CH₂CO₂Me、N-サクシイミド、-NHCOCOCONMe₂、-NHCOCOCONH₂、
 -NHCO₂Me、-NHCO-2-ピリミジン、-NHCO-2-フラン、-NHCO-3-トリアゾール-1-Me、
 -NHCO₂iPr、-NHCO₂CH₂CH₂OMe)、
- 5 置換されていてもよいカルバモイル(例:-CONHiPr、-CONHCH₂CH₂OMe、-CONH-N-
 モルホルル、-CONHNHAc、-CO-(4-Me-ピペラジン)、-CONH-(2-チアゾール)、
 -CONHCH₂CONMe₂、-CONH(CH₂)₃OCOCF₃、-CONEt₂、-CO-モルホルル、
 -CONHSO₂Me、-CONMeSO₂Me、-CONHSO₂Ph)
- 10 R²⁸やR²⁹はさらに好ましくは、
 置換されていてもよいアミノ(例:-NHCOMe、-NHSO₂NMe₂、-NHCOCH₂CH₂OMe、
 -NHCOPh、-NHCOCH₂CO₂Et、-NHCO-2-チエニル、-NHCO₂Et、
 -NHCOCH₂CH₂CO₂Me、-NHCOCOCONMe₂、-NHCOCOCONH₂)、
 置換されていてもよいアルキニル(例:-C≡CCH₂OMe、-C≡CCH₂NHAc、-C≡
 15 CCH₂NHSO₂Me、-C≡C-c-pen-(1-OH)、-C≡CCH₂OH)；-CH₂CH=CH₂、-N-モル
 ホルル、または 水素等である。

- R²⁸やR²⁹が「置換されていてもよいアルキル」である場合の置換基としては、
 前記置換基群Aが挙げられるが、好ましくは、ヒドロキシ、アルコキシ(例：メト
 20 キシ、エトキシ)、CONH₂、CN、アルコキシカルボニル(例：メトキシカルボ
 ニル、エトキシカルボニル)、COOH、置換されていてもよいフェニル(例：4-
 F-フェニル)、置換されていてもよいヘテロ環等が挙げられる。

- 「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、
 25 メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソ
 ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、
 ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘブ
 テルチオ、n-オクタチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等が挙げられる。好ましく
 は、炭素数1～6のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、*n*-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、*n*-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、*sec*-ブチルチオメチル、*tert*-ブチルチオメチル、*n*-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、*tert*-ペンチルチオメチル、*n*-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、*n*-ヘプチルチオメチル、*n*-オクチルチオメチル、*n*-ノニルチオメチル、*n*-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、*n*-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、*n*-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、*sec*-ブチルチオエチル、*tert*-ブチルチオエチル、*n*-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、*tert*-ペンチルチオエチル、*n*-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、*n*-ヘプチルチオエチル、*n*-オクチルチオエチル、*n*-ノニルチオエチル、*n*-デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～6 のアルキルチオが置換した炭素数 1～2 のアルキルである。

「ハロアルキル」は、1 以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数 1～3 のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1,1-ジクロロエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1,1-ジクロロエトキシエチル、2,2,2-トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

「アシル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルおよび上記「アリアル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ペンゾイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレルリル、イソバレルリル、ビバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

- 「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレルリルオキシ、イソバレルリルオキシ、ビバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

- 「アラールキル」は、1～3個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

- 「ヘテロアラールキル」は、1～3個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1～4のヘテロアラールキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアラールキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ビリジルメチル、ビリダジニルメチル、ビリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フトラジニルメチル、イソキノリルメチル、フリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ビリジルエチル、ビリダジニルエチル、ビリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キ

ノキサリルエチル、シンノリルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、ブリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、フアナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げら

5 れる。

なお、「アリールオキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「アリールチオ」、「ヘテロアリールチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアラルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」、「アリールオキシアルキル」、「ヘテロアリールオキシアルキル」、「アリールチオアルキル」、「ヘテロアリールチオアル
10 キル」、「アリールスルホニル」、「ヘテロアリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアラルキルスルホニル」中の「アリール」、「アラルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアラルキル」及び「アルキル」は上記と同意義である。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアルコシカルボニル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよい

スルファモイル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」等が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。なお、これらの置換基は、上述の置換基群Aや置換基群A-1などから選択される基と同様に、インテグラーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に選択することができる。

置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ (例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラールキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、フェニル等)、アラールキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ (例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル (例えば、アルキルカルバモイル (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等) 等)、スルファモイル、アシル (例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ等が挙げられる。

R⁶における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、

- Br、I)、ハロアルキル(例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン(特にF、Cl、Br)、アルコキシ(特にメトキシ)等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

- Z¹、Z²及びZ³の「置換されていてもよいアルキレン」及び「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アリール(例えば、フェニル等)、アラキル(例

- 例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

- 置換基群Aから選択される基が「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラールキル」、「置換されていてもよいヘテロアラールキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラールキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラールキルオキシ」、「置換されていてもよいアラールキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラールキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラールキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラールキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラールキルアミノ(例えば、ベ

- ンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン(特にF、Cl、Br)、アルコキシ(特にメトキシ)等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。
- 10 本発明化合物(I)は、前記化合物(II)、(III)、(III-1)(IV-1)、(IV-2)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(V)等を包含するが、好ましくは、化合物(III)、(III-1)や(V)である。
- 化合物(III)または(III-1)において、好ましくはYはOH; R^B は $-COR^{2g}$ または $-CONR^BR^B$; R^{2g} は水素; $R^{2'}$ は水素; R^1 は $-Z^2-R^6$ である。
- 15 さらに好ましくは; R^B は $-COR^{2g}$; であり、 R^1 はハロゲンで置換されていてもよいベンジル、特にp-Fベンジルである。
- さらに好ましくは、 R^{2g} はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシであり、
- 20 より好ましくはヒドロキシ、アルコキシ(例:メトキシ)、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ(例:置換されていてもよい4-ビペリジルオキシ(置換基の例:アシル(例:アルキルカルボニル、好ましくはアセチル;スルフォニル類、好ましくはアルキルスルホニル(例:メタンスルフォニル);ホルミル;アルキル(例:メチル、エチル、イソプロピル)))である。
- 25 R^{2g} は特に好ましくはカルボキシ、前記の置換されていてもよいアルキル、または前記置換基群A-1で示される置換されていてもよいアミノもしくは置換されていてもよいカルバモイル等である。

化合物(III-1)は、特に好ましくは以下の形態である。

- R^B : $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ)。特に好ましくは、 R^{26} は、アルコキシ (例: メトキシ) または置換されて
- 5 いてもよいヘテロサイクルオキシ (例: 1-置換-ピペリジン-4-イル) オキシである。

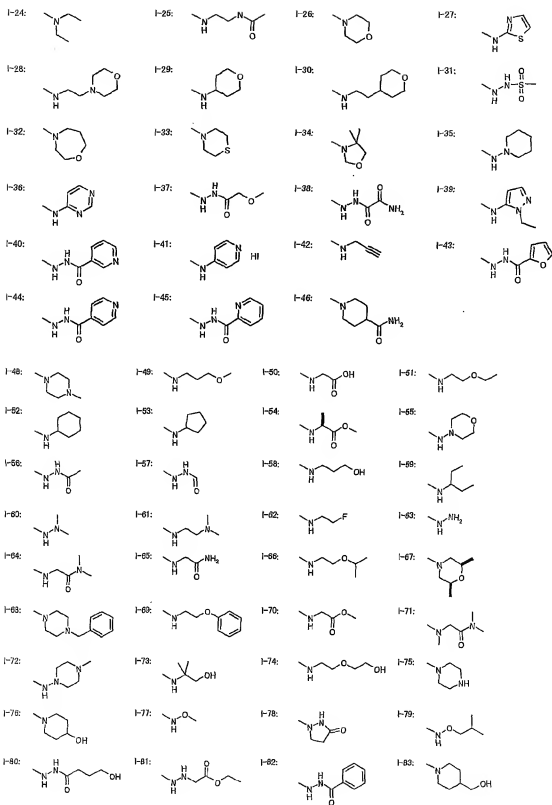
R^1 : 式: $-Z^2-R^5$ (式中、 Z^2 はメチレン; R^5 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル) で示される基;

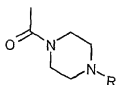
R^{28} : カルボキシ、ハロゲン、シアノまたは以下に例示される置換基:

- 10 (1) 置換されていてもよいカルバモイル
- I-5,6: $CONHCH_2CH_2OR$ ($R=H, Me$)
- I-7: $CONH_2$
- I-23: $CONH(CH_2)_3CH_3$
- I-47: $CONHCH_2CF_3$
- 15 I-84,85 $CONHNHR$ ($R=Me, CH_2CH_2OH$)

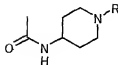
COR

R=

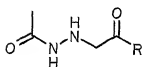




- I-86 (R = Ac)
 I-87 (R = CHO)
 I-88 (R = CH₂-CO-OMe)
 I-89 (R = SO₂-Me)
 I-90 (R = CO-CO-NH₂)
 I-91 (R = Et)
 I-92 (R = CH₂-CH₂-OMe)
 I-93 (R = iPr)

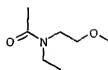


- I-96 (R = H)
 I-94 (R = Ac)
 I-95 (R = CO-CO-NH₂)

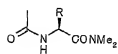
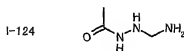



- I-97 (R = NH-Me)
 I-98 (R = NMe₂)

I-119



5



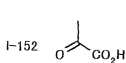
- I-168 (R = Me)
 I-169 (R = i-Pr)
 I-170 (R = t-Bu)
 I-171 (R = n-Bu)
 I-172 (R = Bn)
 I-173 (R = CH₂-)

10 CONHR

R = CH₂CH₂OMe (I-198)、NMe₂ (I-197)、(CH₂)₃OH (I-198)、
 NHAc (I-199)

(2) 置換されていてもよいアシル

15 I-20: CHO I-114: アセチル

I-153 (X=NH₂)I-154 (X=NMe₂)

I-155 (X=OMe)

(3) 置換されていてもよいアミノ

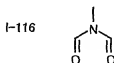
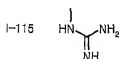
I-8~15: NH R (R = H、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン化アルキル基、アルキルスルホ

5 ニル、CHO、アルキル、シクロアルキル)

I-16: ジアルキルアミノ

I-17: アルキルアミノカルボニルアミノ

I-18: アルキルアミノチオカルボニルアミノ



I-120 (R=COMe)

I-121 (R=CHO)

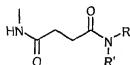
I-122 (R=SO₂Me)

10

I-161 (X = S, R = CH₂Ph)I-162 (X = S, R = CH₂CH₂Ph)

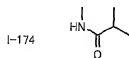
I-163 (X = O, R = Ph)

I-164 (X = O, R = i-Pr)

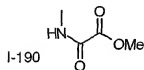
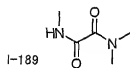
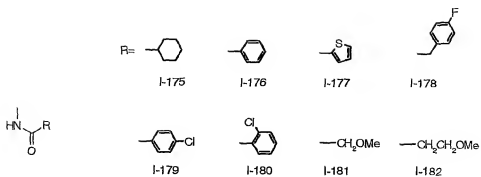


I-165 (R = Me, R' = H)

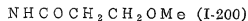
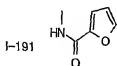
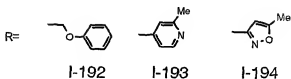
I-166 (R = R' = Me)



15

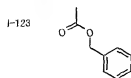


5

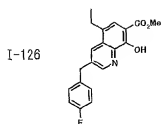


10

(4) 置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル



(5) 置換されていてもよいヘテロ環アルキル。該ヘテロ環は好ましくは少なくとも
15 N原子を含有する飽和、不飽和または芳香族5～10員環である。



I-127



I-128



(6) 置換されていてもよいアルキル

- 5 (置換基の例: ヒドロキシ、シアノ、(置換) アミノ、カルボキシ、(置換) カルバモイル、アルコキシカルボニル、イミノ)

I-129: $-\text{CH}_2\text{CN}$ I-130: CH_2CONH_2

I-131, 132: $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ ($\text{R}=\text{Me}, \text{H}$)

I-133

I-146 $\text{R}=\text{H}$ I-147 $\text{R}=\text{Me}$

10

(7) 置換されていてもよいヘテロ環。該ヘテロ環は好ましくは少なくともN原子を含有する飽和または不飽和の5～7員環である。

I-134



I-183



I-167



I-184



I-185



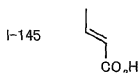
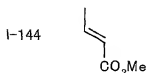
15



(8) 置換されていてもよいアルケニル

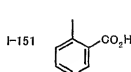
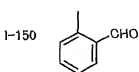
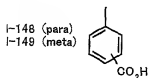
(置換基の例：カルボキシ、アルコキシカルボニル)

5



(9) 置換されていてもよいアリール

(置換基の例：カルボキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル)



10

また化合物 (III-1) の別の好ましい形態では、 R^{2*} が $COOH$ またはその誘導体 (例：エステル、塩等)； R^1 が $-Z^2-R^6$ (式中、 Z^2 はメチレン； R^6 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル) で示される基； R^B が $-C(=O)R^{2*}$ (式中、 R^{2*} はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアリールオキシ；置換されていてもよいヘテロサイクル；置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ、置換されていてもよいアミノ) である。

20

化合物 (V) において、好ましくは Y は OH ； R^A は $-C(=O)-R^7$ (式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、 NR^8R^9 (R^8 および R^9 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキ

シまたは置換されていてもよいアミノ) または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ; R^2 は水素; R^1 は $-Z^2-R^5$ である。

さらに好ましくは、 R^A は式： $-C(=O)-R^7$ (式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ (例：メトキシ)、 NR^8R^9 (R^8 は水素、 R^9 は、水素、アルコキシで置換されていてもよいアルキル (例：メトキシアチル) またはアルキルで置換されていてもよいアミノ (例：*N,N*-ジメチルアミノ)) または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ (例：置換されていてもよい4-ビペリジルオキシ (置換基の例：アシル (例：アルキルカルボニル、好ましくはアセチル) ; スルフォニル類、好ましくはアルキルスルホニル (例：メタンスルフォニル) ; ホルミル; アルキル (例：メチル、エチル、イソプロピル))) ; であり、 R^1 はハロゲンで置換されていてもよいベンジルである。

また R^7 は R^{2a} と同一の置換基であってもよい。

R^{2a} は好ましくは、水素、カルボキシ、前記の置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール等であり、例えば前記の置換基群A-1で示される基が好ましい。

さらに好ましい化合物(V)は以下に例示される。()内の番号は実施例番号に相当。

R^{2a} :

(1) 置換されていてもよいアミノ :

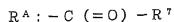
① $-NHCO R$

R =ヘテロアラルキル (例：A-129、188)、ヘテロ環基 (例：A-127、128、65、66、67、43)、置換されていてもよいカルバモイルアルキル (置換基：低級アルキル等、例：A-72、73)、アルコキシアルキル (例：A-34、160、61、187)、置換されていてもよいカルバモイル (置換基：低級アルキル等、例：A-118、115、116)、アルコキシカルボニルアルキル (例：A-41、62)、置換されていてもよいアルコキシ (例：A-42、64、68、69、121)、置換されていてもよいアリール (例：A-35)

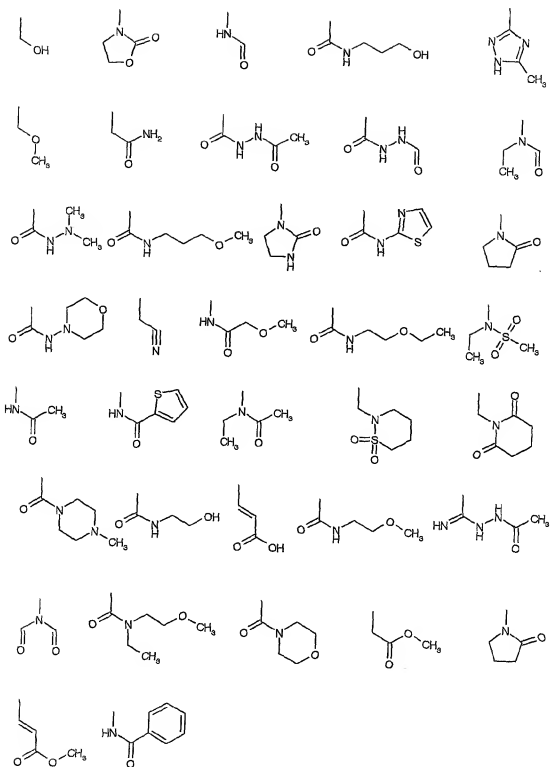
② $-NH SO_2 R$

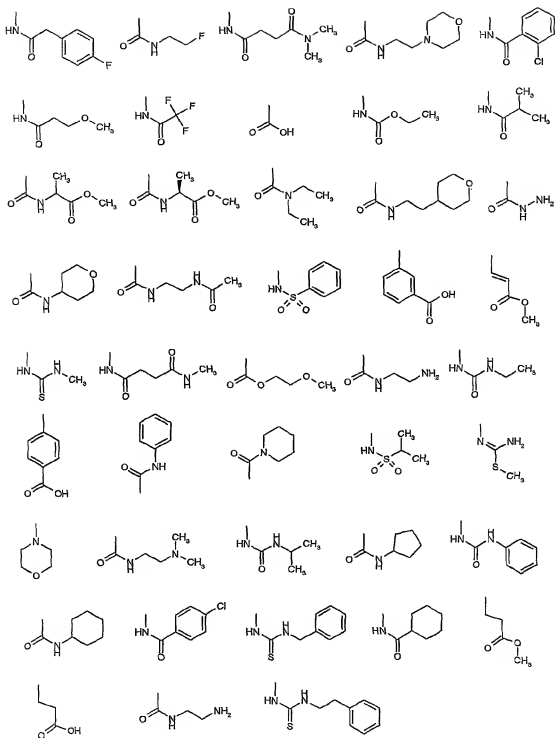
R =アルキル (例：A-9)、アルキルアミノ (例：A-26)

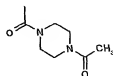
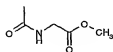
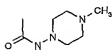
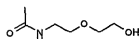
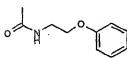
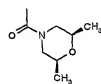
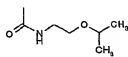
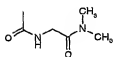
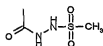
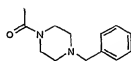
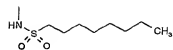
- (2) 置換されていてもよいアリール (例: A-182)
- (3) 水素 (例: A-79、83、124)
- (4) 置換されていてもよいアルケニル (例: A-113)
- (5) アルキル (例: A-10、130)
- 5 (6) 置換されていてもよいアルキニル (例: A-18、50、51、93、98、185、186)
- (7) 置換されていてもよいカルバモイル。N原子上の置換基は、該N原子と一緒に
なってヘテロ環 (好ましくは5〜7員環) を形成していてもよい。 (例: A-54)



- 10 R^7 : ヒドロキシ、メトキシ、置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ (該ヘテロサイクルは、好ましくは少なくともNまたはOを1個以上含有する5〜7員環である。例: A-80、82、83、124)、アルコキシで置換されていてもよいアルキル (例: A-160)、アルコキシで置換されていてもよいアルキルオキシ (例: A-79)
- 15 R^{28} や R^{29} は別の好ましい態様においては、以下に示す置換基群A-2から選択される。



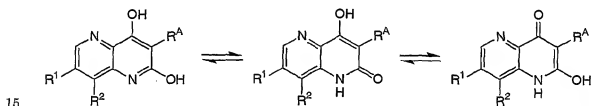




化合物 (IV-2) において特に好ましくは以下の化合物である。

- Y = OH ; X = O ; R¹ = 置換されていてもよいベンジル ; R² = 水素、R⁴ = 水素、R^A = カルボキシ、置換されていてもよいアルコシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルである化合物 (IV-2) 。置換されていてもよいカルバモイルの置換基は、好ましくは置換されていてもよいアルキル (置換基 : 置換されていてもよいアミノ) 、置換されていてもよいアリール (置換基 : ハロゲン等) 、置換されていてもよいアラルキル (置換基 : ハロゲン等) 等である。

- 本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。例えば、式 (I) で示される化合物において、Y がオキソ、チオキソ又はイミノである化合物 (ケト型) であっても、Y がヒドロキシ、メルカプト又はアミノである化合物 (エノール型) の互変異性体である場合は、本発明化合物である。



- プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

- HIV は無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、HIV により引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、脳指向性プロドラッグが好ましい。これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N,N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-O(=O)-C_2H_5$ 、 $-O(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-O(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-O(=O)-(m-COO Na-Ph)$ 、 $-O(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-O(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。

特に本発明化合物においては、置換基Yを化学修飾することによってもプロドラッグ化を達成することができる。例えば、Yにアシル化等を行い、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明化合物に変換されるか否かを試験すればよい。従って、Yがヒドロキシ、メルカプト又はアミノ以外の置換基であっても、加溶媒分解により又は生理学的条件下において、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノに変換される化合物は、本発明のプロドラッグであり、本発明に包含される。例えば、リン酸バッファー(pH 7.4)ーエタノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される化合物等は、本発明化合物のプロドラッグである。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム

ム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ペネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグララーゼの働きを抑制することを意味する。

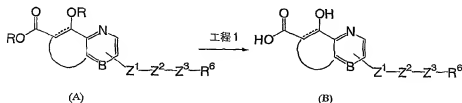
「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

本発明の好ましい化合物は、in vitro および／または in vivo 試験で強いインテグララーゼ阻害活性を有し、細胞毒性が低く、および／または溶解性が良好である、などの特徴を有する。

化合物(III)や化合物(V)において、R¹の存在およびその結合位置は、および／またはR^AやR^Bの種類は、インテグララーゼ阻害活性を発揮する上で重要なファクターの1つである。またR^{2a}やR^{2b}における置換基の種類も重要である。

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。

以下に代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製法に限定する意味ではなく、他の製造法によっても本発明化合物を製造することができる。



5 工程 1

本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (B) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボキシル基の保護基及びフェノール性水酸基の保護基の脱保護工程である。

- 本工程は、トリアルキルシリルハライド及び活化アルカリ金属の存在下、反応溶媒
10 中で加熱することにより行うことができる。

トリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロライドを使用することができる。

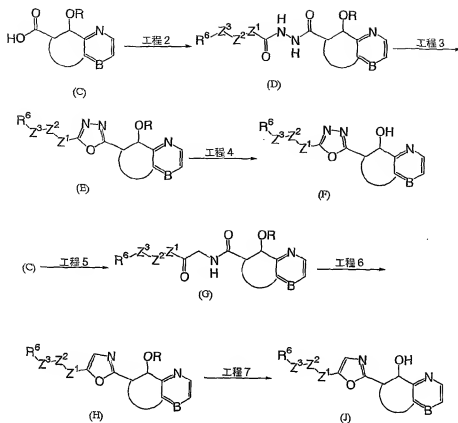
活化アルカリ金属としては、例えば、NaI、KIを使用することができる。

反応温度としては、室温～100℃、好ましくは70～90℃である。

- 15 反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。

なお、本工程は、臭化水素／酢酸を使用し、加熱下で行うことができる。臭化水素／酢酸としては、47%臭化水素／酢酸が好ましい。

- また、0℃～室温でBBR₃を使用するか、あるいは150～220℃でピリジニ
20 ウムクロリドを使用しても、本工程を行うことができる。



工程 2

本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (D) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸からジアシルヒドラジンへの変換反応である。

- 5 本工程は、カルボン酸とモノアシルヒドラジンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールや *N*-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもで

- 10 きる。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

工程 3

- 15 本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (E) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからオキサジアゾール環の形成反応である。

本工程は、ジアシルヒドラジンをオキシ塩化リンあるいはチオニルクロリドと加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50～100℃、好ましくは80～100℃である。

- 5 なお、本工程は、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジプロモトリフェニルホスホランを使用しても行うことができる。反応温度としては、0～100℃、好ましくは0～30℃である。反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

工程 4

- 10 本工程は、式(E)で示される化合物から式(F)で示される化合物を製造する工程である。工程1と同様に行うことができる。

工程 5

本工程は、式(C)で示される化合物から式(G)で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸と α -アミノケトンとの縮合によりアミドを合成する工程である。

- 15 工程は、カルボン酸と α -アミノケトンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

20 縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールや *N*-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

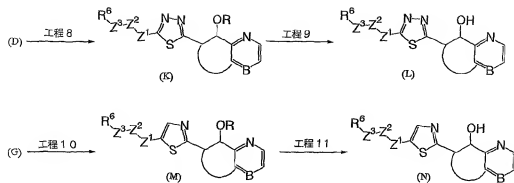
反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

工程 6

- 25 本工程は、式(G)で示される化合物から式(H)で示される化合物を製造する工程である。工程3と同様に行うことができる。

工程 7

本工程は、式(H)で示される化合物から式(J)で示される化合物を製造する工程である。工程1と同様に行うことができる。



工程 8

- 本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (K) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからチアジアゾール環の形成反応である。

本工程は、ジアシルヒドラジンを五硫化リンあるいはローソン試薬と加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50～150℃、好ましくは80～100℃である。

反応溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

10 工程 9

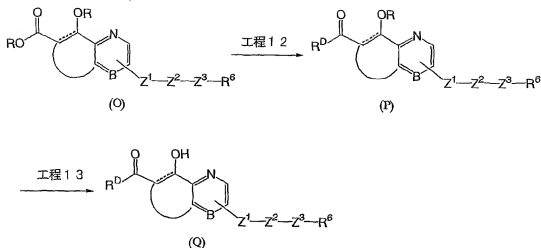
本工程は、式 (K) で示される化合物から式 (L) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

工程 10

- 本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (M) で示される化合物を製造する工程である。工程 8 と同様に行うことができる。

工程 11

本工程は、式 (M) で示される化合物から式 (N) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。



(式中、R^Dはアルキル、アリール、ヘテロアリール等)

工程 1 2

本工程は、式 (O) で示される化合物から式 (P) で示される化合物を製造する工程である。即ち、エステルからケトンを合成する工程である。

本工程は、エステルと有機金属試薬を適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

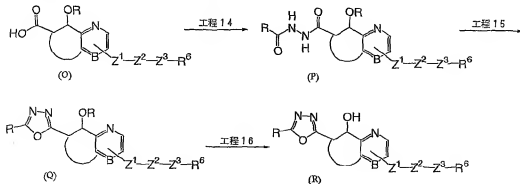
有機金属試薬としては、アルキルリチウム、アリールリチウム、ヘテロアリールリチウムまたはグリニャール試薬等を使用することができる。

10 反応温度としては、-70℃～室温、好ましくは-70℃～0℃である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

工程 1 3

本工程は、式 (P) で示される化合物から式 (Q) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。



工程 1 4

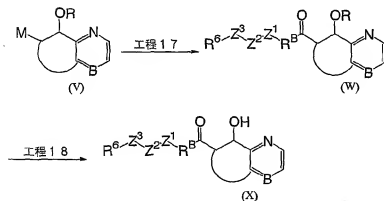
本工程は、式 (R) で示される化合物から式 (S) で示される化合物を製造する工程である。工程 2 と同様に行うことができる。

工程 1 5

本工程は、式 (S) で示される化合物から式 (T) で示される化合物を製造する工程である。工程 3 と同様に行うことができる。

工程 1 6

本工程は、式 (T) で示される化合物から式 (U) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。



10 工程 1 7

本工程は、式 (V) で示される化合物から式 (W) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ハロゲン化合物 ($X = Cl, Br, I$) からケトン体への変換反応である。

本工程は、ハロゲン化合物 ($X = Cl, Br, I$) を有機金属試薬で有機金属化合物 ($M = Metal$) に変換後、カルボン酸クロリドあるいは活性エステル体と適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、またはアリールリチウム等を使用することができる。

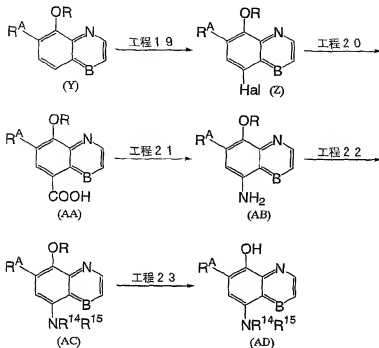
反応温度としては、 $-70^{\circ}C \sim$ 室温、好ましくは $-70^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ である。

20 反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

工程 1 8

本工程は、式 (W) で示される化合物から式 (X) で示される化合物を製造する工

程である。工程 1 と同様に行うことができる。



工程 19

- 本工程は、式 (Y) で示される化合物から式 (Z) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、式 (Y) で示される化合物を酢酸溶媒中、酢酸ナトリウム等の存在下で、臭素等と反応させることにより行うことができる。

工程 20

- 本工程は、式 (Z) で示される化合物から式 (A) で示される化合物を製造する工程である。一酸化炭素導入反応を用いることができる。

本工程は、式 (Z) で示される化合物をジメチルスルホキシド等の溶媒中、酢酸パラジウム (II)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、トリエチルアミン、および水の存在下、一酸化炭素と反応させることにより行うことができる。

工程 21

- 本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (B) で示される化合物を製造する工程である。クルチウス転移反応を用いることができる。

本工程は、式 (A) で示される化合物をジメチルホルムアミド等の溶媒中、ジフェニルリン酸アジドおよびトリエチルアミンで処理することにより行うことができる。

- 換されていてもよいアミノ)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および／
- 5 または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_3R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、
- 10 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)
- 15

本反応は、アニリン誘導体である化合物(G-I)とアクロレイン誘導体である化合物(G-II)とを、好ましくは触媒、特に酸触媒存在下、溶媒中または無溶媒で縮合させてキノリン化合物(III-1-B)を得る反応である。化合物(III-1-B)はインテグラーゼ阻害剤またはその合成中間体として有用であり、本製法により短工程で比較的緩

20 な反応条件で高率よく製造することができる。よって本製法はインテグラーゼ阻害剤の工業的製法として有用である。なお、化合物(G-I)と化合物(G-II)は公知化合物であるか、当業者に周知の方法により容易に合成できる。

Qは、前記アリール上に置換可能な基から選択される同一または異なる基であるが、好ましくはハロゲン、特にFである。

- 25 nは0～3の整数であり、好ましくは1である。

(Q)nは好ましくはF、特に4-Fを表わす。;

X^1 におけるフェノール性水酸基の保護基としては、当該反応を効率よく進行させる公知の種々のフェノール性水酸基が例示されるが、好ましくはエーテル系保護基(例：アルキル(例：メチル、エチル)、アラルキル(例：ベンジル))またはエス

テル系保護基（例：アシル（例：アセチル）、メシル、アロイル（例ベンゾイル））等が例示される。

X^1 がフェノール性水酸基の保護基であるキノリン化合物（III-1-B）は、通常の脱保護反応によって容易に $X^1=H$ である化合物に変換できる。

- 5 R^{2*} は好ましくは、アルコキシ、特にメトキシである。

Y^1 は好ましくは、前記 R^{2*} または水素、ハロゲン、カルボキシ、アルコシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいカルバモイルであり、より好ましくは水素、ハロゲン（例：Br）、カルボキシ、アルコシカルボニル（例：メトシカルボニル）である。

- 10 酸触媒としては、無機酸（例：塩酸、硫酸、硝酸、燐酸、ポリリン酸、ホウ酸）、カルボン酸（例：酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸）、スルホン酸（例：メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸）、およびルイス酸（例：三フッ化ホウ素・エーテル錯体、三塩化ホウ素、三塩化アルミニウム、四塩化チタン、チタニウムテトライソプロポキシaid、三
15 臭化鉄）などが例示される。

本反応は、好ましくは酸化剤存在下に行われる。酸化剤としては、例えば空気中の酸素、*m*-ニトロベンゼンスルホン酸またはその塩（例：アルカリ金属塩）、酸化鉄、硫酸鉄、*o*-ニトロフェノール、ヨウ素などを使用することができる。好ましくは、空気中の酸素、*m*-ニトロベンゼンスルホン酸またはその塩（例：Na塩）である。

- 20 反応温度としては、室温～約200℃、好ましくは約50℃～150℃、より好ましくは約70～約120℃である。

反応溶媒としては、プロトン性溶媒（例：*n*-ブタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、*n*-プロパノール、エタノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、モノグライム）や非プロトン性溶媒（例：テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、クロロベンゼン、四塩
25 化炭素、クロロホルム、酢酸ブチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル）などが幅広く使用できるが、アセトニトリル等が好ましい。また酸触媒である酢酸は、溶媒としても使用できる。

反応時間は数十分から数十時間、好ましくは約1～10時間である。

化合物（G-I）と化合物（G-II）の使用量は、通常化合物（G-II）を化合物（G-I）に対して 約 0.5～5 モル等量、好ましくは約 1～2 モル等量である。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

- 5 本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス（例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV 等）に対するインテグラーゼ阻害剤として有用
- 10 であり、抗 HIV 薬等として有用である。

- また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗 HIV 薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いること
- 15 は有用である。

さらに、上記の使用としては、抗 HIV 用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗 HIV 薬の抗 HIV 活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

- また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておくと、体内での余計な感染を防ぐことができる。
- 20

- 本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤
- 25

等を任意に用いることができる。なお、抗 HIV 薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

- 5 本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。
- 10

- 当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。
- 15
- 20

- 粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1〜約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。
- 25

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活

性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

- 本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg〜3000mg、好ましくは、約0.1mg〜1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg〜1000mg、好ましくは、約0.05mg〜500mgを投与する。

(実施例)

以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中で行い、また反応溶媒には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものをを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等で行なった。

15 (試薬)

n-ブチルリチウム=1.5mol/lヘキサン溶液

水素化ナトリウム=60%オイルサスペンション

(略号)

Et=エチル; MeOH=メタノール; EtOH=エタノール; DMF=N,N-ジメチルホルムアミド;

- 20 THF=テトラヒドロフラン; DMSO=ジメチルスルホキシド; HOBT=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; WSCD=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩;

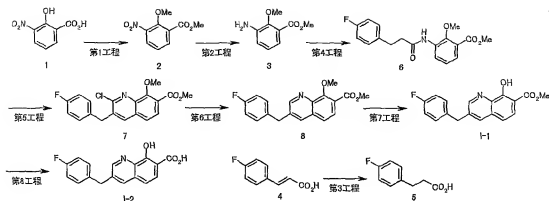
Me=メチル; iPr=イソプロピル; c-Pr=シクロプロピル; Ph=フェニル; Bn=ベンジル; c-hex=シクロヘキシル; Ac=アセチル

25

参考例 1

I-1

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

化合物 1 の 3-ニトロサリチル酸(51 g, 279 mmol)の DMF (250 ml)溶液に炭酸カリウム(77 g)を加え、水浴(25℃)で冷却しながら硫酸ジメチル(58 ml)を滴下した。反応液を室温下終夜攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物 2 の粗生成物 (56.3 g) を無色結晶として得た。

第 2 工程

化合物 2 の粗生成物(56.3 g)をエタノール(200 ml)-ジオキサン(200 ml)-水(40 ml)の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素(2.82 g)の水(20 ml)懸濁液を加え、1 気圧の水素雰囲気下 5.5 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水(300 ml)を加え、エーテルで 2 回抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物 3 の粗生成物 (48.4 g, 266 mmol) を油状物質として得た。

第 3 工程

化合物 4 の 4-フルオロシナミン酸(50 g, 300 mmol)の DMF (500 ml)溶液に氷冷下 10%パラジウム-炭素(10 wt%)を加え、1 気圧の水素雰囲気下 6.5 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、DMF を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル(300 ml)を加え、もう一度セライト濾過し、濾液を減圧下留去することによって化合物 5 の粗生成物 (61.8 g) を無色結晶として得た。

第4工程

化合物 5 (47.0 g, 279 mmol) の塩化メチレン(350 ml)溶液に、室温下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (69.2 g, 360 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.07 g, 31 mmol) を加え 60 分間攪拌した。化合物 3 の粗生成物 (48.4 g, 266 mmol) の塩化メチレン(30 ml)溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。氷水を加え攪拌後、塩化メチレン層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することによって化合物 6 (78.5 g, 237.0mmol) を無色結晶として、化合物 1 から 89.1%の収率で得た。

融点 : 90 - 92 °C

第5工程

オキシ塩化リン(31 g, 200 mmol)に氷冷下 DMF(2.74 g, 37.5 mmol)を滴下し、30 分間攪拌した。化合物 6 (78.0 g, 235 mmol) を結晶のまま加え、室温まで昇温後 30 分間攪拌した。反応液を 75°Cで 18 時間攪拌した後、オキシ塩化リンを減圧留去し、氷水(50 ml)を加えた。生成したアメ状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶を冷酢酸エチルで洗浄することによって、化合物 7 (24.2 g, 67.3 mmol)を無色結晶として 28.5%の収率で得た。

融点 : 126 - 127 °C

第6工程

化合物 7 (23.9 g, 66.4 mmol)の酢酸エチル(200 ml)-エタノール(400 ml)溶液に氷冷下 5% パラジウム-炭素(10 wt%)、次いでトリエチルアミン(12.3 g, 122 mmol)を加えた。室温まで昇温し、1 気圧の水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチル(250 ml)と水(150 ml)を加え、分液した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物 8(19.3 g, 59.3 mmol)

を無色結晶として 89.2%の収率で得た。

融点 : 60 – 60.5 °C

第 7 工程

- 5 よう化ナトリウム(276 mg, 1.84 mmol)のアセトニトリル(5 ml)溶液に氷冷下、塩化トリメチルシラン(234 μ l, 1.84 mmol)を加えて、室温下 10 分間攪拌した。再び氷冷却し、化合物 8 (120 mg, 0.369 mmol)のアセトニトリル(1.5ml)懸濁液を加え、3.5 時間還流した。室温まで冷却し、10%亜硫酸水素ナトリウム溶液(13 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70°Cで乾燥することにより、標題化合物 I-1(100 mg, 10 0.321mmol) を無色結晶として 87%の収率で得た。これを 80%メタノール水から再結晶することによって、標題化合物 I-1 を無色結晶として 52mg 得た。

融点 : 147.5-148.5 °C 再結晶溶媒 : 80%メタノール水

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.87 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.28 15 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FNO_3$ として

計算値 (%) : C, 69.45; H, 4.53; F, 6.10; N, 4.50.

分析値 (%) : C, 69.43; H, 4.32; F, 5.90; N, 4.43.

20 第 8 工程

I-2 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸

- 化合物 I-1(129 mg, 0.414 mmol)の 1,4-ジオキサン(9 ml)溶液に、室温下 1N 水酸化リチウム(6 ml)を加え、3 時間還流した。室温まで冷却し、1N 塩酸(9 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70°Cで乾燥することにより、標題化合物 I-2(122 mg, 25 0.410mmol) を黄色結晶として 99%の収率で得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-2 を黄色結晶として 96mg 得た。

融点 : 236-237 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.22 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.31 (1H, brs), 8.86 (1H, brs).

元素分析 : $C_{17}H_{11}FNO_3$ として

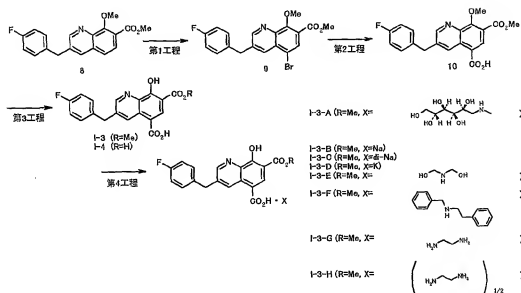
計算値 (%) : C, 68.68; H, 4.07; F, 6.39; N, 4.71.

分析値 (%) : C, 68.54; H, 4.08; F, 6.25; N, 4.68.

5 実施例 1

I-3

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチルエステル



10 第 1 工程

参考例 1 の第 6 工程より得られた化合物 8 (32.3 g, 99.2 mmol) を酢酸(400 ml)に溶解し、酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)を加えた後、臭素 (5.62 ml, 109 mmol) の酢酸(10 ml)溶液を 15 分間で滴下した。室温下 1 時間 40 分攪拌した後、同様に酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)、臭素(5.62 ml, 109 mmol)の酢酸(10 ml)溶液を加えた。更に 1 時間 30 分攪拌した後、酢酸ナトリウム(20.4 g, 249 mmol)を加え氷冷下攪拌した。反応液に 10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(260 ml)および水(250 ml)を加え、同温にて 30 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗した。得た結晶を酢酸エチル(600 ml)に溶解し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた

結晶性残渣をアセトン-ヘキサンから再結晶することによって、化合物 9 (37.4 g, 92.5mmol) を淡黄色結晶として 93.2%の収率で得た。

融点 : 110 – 111 °C

5 第2工程

化合物 9(3.05 g, 7.55 mmol)、酢酸パラジウム(II)(339 mg, 1.51 mmol)および 1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン(781 mg, 1.89 mmol)のジメチルスルホキシド (60 ml)懸濁液に室温でトリエチルアミン(10.5 ml, 75.3 mmol)、水(15 ml)を順次加え、室温で 30 分間攪拌した後、1 気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で 1 時間、70°C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(120 ml)および水(120 ml)で希釈した後、セライトでろし、残渣を酢酸エチル(60 ml)および水(60 ml)で洗浄した。濾液から酢酸エチルを減圧下留去して得られた残渣に 10%クエン酸水溶液(60 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、酢酸エチル-メタノール (1:1 v/v) で再結晶を行い、化合物 10 (2.16 g, 58.5mmol) を淡褐色結晶として 78%の収率で得た。

15

第3工程

化合物 10(150 mg, 0.406 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム(271 mg, 2.03 mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温し、1.5 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸(10 ml)を加え、分液し、得られた水層をクロロホルムで洗浄した。その水層から析出した結晶を濾取し、水洗し、70°Cで乾燥することにより、標題化合物 I-3(71 mg, 0.20mmol) を無色結晶として 49%の収率で得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-3 を無色結晶として 59mg 得た。

融点 : 237-239 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.25 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.76 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FNO_3$ として

計算値 (%) : C, 64.23; H, 3.97; F, 5.35; N, 3.94.

分析値 (%) : C, 63.83; H, 3.85; F, 5.27; N, 3.90.

I-4 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸

化合物 10 (150 mg, 0.406 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷冷下、三臭化ほう素の 1 M 塩化メチレン溶液 (4 ml, 4.0 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、2 日間撹拌した。反応液に水を加え、室温で 30 分間撹拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-4 (38 mg, 0.11 mmol) を黄色結晶として 26% の収率で得た。

融点 : 279-282 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.34 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.76 (1H, brs), 12.77 (1H, brs).

10 元素分析 : $C_{11}H_7FN_2O_4$ MeOH として

計算値 (%) : C, 61.13; H, 4.32; F, 5.09; N, 3.75.

分析値 (%) : C, 60.45; H, 4.33; F, 4.87; N, 3.78.

第 4 工程

15 I-3-A 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチルエステル メグルミン塩

化合物 I-3 (3.0 g, 8.443 mmol) とメグルミン (1.98 g, 10.14 mmol) のメタノール (60 ml) 懸濁液を 50°C で 5 分間撹拌した。反応液を室温まで冷却しながら 1 時間撹拌した後、アセトニトリル (150 ml) を 30 分間かけて加えて、3 時間撹拌した。反応液から析出した結晶を濾取し、アセトニトリル (60 ml) で洗浄後、100°C で 3 時間乾燥することにより、標題化合物 I-3-A (4.24 g, 7.702 mmol) を淡黄色結晶として 91.3% の収率で得た。

融点 : 173.5 °C 再結晶溶媒 : メタノール-アセトニトリル

25 NMR (CD $_3$ OD) δ : 2.70 (3H, s), 3.16 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.61-3.84 (5H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.18 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{28}H_{21}FN_2O_{10}$ として

計算値 (%) : C, 56.72; H, 5.68; F, 3.45; N, 5.09.

分析値 (%) : C, 56.51; H, 5.73; F, 3.53; N, 5.12.

XRD (CuK α) 2θ = 6.06, 6.84, 12.04, 13.64, 16.88, 18.10, 19.86, 20.20, 21.04, 22.40, 22.74, 25.30, 27.28, 30.18 and 34.48.

I-3-B 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチル

5 エステル ナトリウム塩

化合物 I-3 (735 mg, 2.069 mmol) のメタノール (300 ml) 懸濁液に、室温下、1M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (2.02 ml, 2.066 mmol) を加え、そのまま 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を、エーテル (25 ml \times 2) で洗浄することによって、標題化合物 I-3-B (746 mg, 1.977 mmol) を淡黄色固体として 96% の

10 収率で得た。

融点 : > 208-209 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.75 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.32 (1H, s).

元素分析 : $C_{19}H_{18}FNNaO_5H_2O$ として

15 計算値 (%) : C, 57.73; H, 3.82; F, 4.81; N, 3.54; Na, 5.82.

分析値 (%) : C, 57.17; H, 3.82; F, 4.56; N, 3.68; Na, 5.17.

I-3-C 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチル
エステル ジナトリウム塩

20 化合物 I-3 (200 mg, 0.563 mmol) を用い、標題化合物 I-3-B の合成法に準じて反応および精製を行うことにより、標題化合物 I-3-C (141 mg, 0.353 mmol) を黄色固体として 63% の収率で得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.69 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.09-7.15 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.76 (1H, brs).

25 元素分析 : $C_{19}H_{18}FNNa_2O_6 \cdot 1.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 53.53; H, 3.55; F, 4.46; N, 3.29; Na, 10.79.

分析値 (%) : C, 53.12; H, 3.53; F, 4.23; N, 3.37; Na, 10.32.

I-3-D 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチル

エステル カリウム塩

化合物 I-3 (50 mg, 0.141 mmol)を用い、標題化合物 I-3-B の合成法に準じて反応および精製を行うことにより、標題化合物 I-3-D (54 mg, 0.137 mmol) を黄色固体として 97% の収率で得た。

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.72 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.09-7.15 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.42 (1H, brs).

元素分析 : $C_{19}H_{13}FKNO_5$ として

計算値 (%) : C, 58.01; H, 3.33; F, 4.83; K, 9.94; N, 3.56.

分析値 (%) : C, 53.02; H, 3.56; F, 4.25; K, 10.58; N, 3.39.

10

I-3-E 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチルエステル ジエタノールアミン塩

化合物 I-3 (300 mg, 0.844 mmol)を用い、標題化合物 I-3-A の合成法に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-3-E (345 mg, 0.749 mmol) を無色結晶と

- 15 して 89% の収率で得た。

融点 : 160 °C 再結晶溶媒 : メタノール-アセトニトリル

NMR (CD_3OD) δ : 3.13 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 3.80 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 4.03 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.19 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

- 20 元素分析 : $C_{28}H_{28}FN_2O_7$ として

計算値 (%) : C, 59.99; H, 5.47; F, 4.13; N, 6.08.

分析値 (%) : C, 59.79; H, 5.49; F, 4.28; N, 6.06.

XRD (CuK α) $2\theta=6.66, 11.18, 13.28, 16.78, 22.04, 22.42, 22.92, 24.06, 25.50, 26.54, 27.68$ and 33.90 .

25

I-3-F 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチルエステル ベンジルフェネチルアミン塩

化合物 I-3 (300 mg, 0.844 mmol)を用い、標題化合物 I-3-A の合成法に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-3-F (419 mg, 0.739 mmol) を無色結晶と

して 88%の収率で得た。

融点 : 160 °C 再結晶溶媒 : メタノール-アセトニトリル

NMR (CD₃OD) δ : 2.95-3.01 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s),
4.20 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.22-7.32 (7H, m), 7.41-7.47 (5H, m), 8.45 (1H, s),
5 8.71 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.19 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : C₃₄H₃₁FN₂O₆として

計算値 (%) : C, 72.07; H, 5.51; F, 3.35; N, 4.94.

分析値 (%) : C, 72.02; H, 5.62; F, 3.50; N, 4.98.

XRD (CuKα) 2θ=6.50, 9.70, 16.16, 17.60, 19.40, 20.62 and 22.66.

10

I-3-G 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチル
エステル エチレンジアミン塩

化合物 I-3 (300 mg, 0.844 mmol)を用い、標題化合物 I-3-A の合成法に準じて反応
および晶析を行うことにより、標題化合物 I-3-G (324 mg, 0.780 mmol) を黄色結晶と
15 して 92%の収率で得た。

融点 : 164 °C 再結晶溶媒 : メタノール-アセトニトリル

NMR (CD₃OD) δ : 2.95 (4H, s), 3.24 (1H, brs), 4.02 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.86 (1H,
brs), 7.00-7.06 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.19 (1H, s).

元素分析 : C₂₁H₂₂FN₃O₆として

20 計算値 (%) : C, 60.72; H, 5.34; F, 4.57; N, 10.12.

分析値 (%) : C, 59.04; H, 5.41; F, 4.62; N, 9.85.

XRD (CuKα) 2θ=5.96, 16.46, 17.18, 17.84, 19.66, 22.06, 23.92, 24.42, 25.22, 26.22
and 27.22.

25 I-3-H 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 7-メチル
エステル エチレンジアミン 1/2 塩

化合物 I-3 (300 mg, 0.844 mmol)を用い、標題化合物 I-3-A の合成法に準じて反応
および晶析を行うことにより、標題化合物 I-3-H (201 mg, 0.522 mmol) を淡黄色結晶
として 62%の収率で得た。

融点：137.5-138.5 °C 再結晶溶媒：メタノール-アセトニトリル

NMR (CD₃OD) δ: 3.11 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.26 (1H, s).

元素分析：C₂₀H₁₈FN₂O₅として

5 計算値 (%)：C, 62.33; H, 4.71; F, 4.93; N, 7.27.

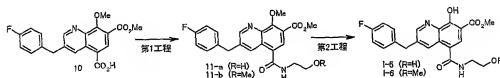
分析値 (%)：C, 60.08; H, 4.95; F, 4.84; N, 6.98.

XRD (CuKα) 2θ=7.26, 9.22, 19.70 and 26.42.

実施例 2

10 I-5

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)キノリン-7-カルボン酸メチルエステル



15 第 1 工程

実施例 1 の第 2 工程より得られた化合物 10 (400 mg, 1.08 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (15 mg, 0.11 mmol) の DMF (2 ml) 懸濁液に、室温下、2-アミノエタノール (79 μl, 1.3 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (228 mg, 1.19 mmol) を順次加え、1 時間攪拌した後、室温で 13
20 時間静置した。反応液に室温下、水 (10 ml) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水洗し、70°C で乾燥することにより、化合物 11-a (419 mg, 1.02 mmol) を無色結晶として 94% の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物 10 (900 mg, 2.44 mmol) から、化合物 11-b (952 mg, 2.23 mmol) を無色結晶として 92% の収率で得た。

25

第 2 工程

化合物 11-a(200 mg, 0.486 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液に、氷冷下、塩化ア

ルミニウム(324 mg, 2.43 mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に水(30 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、標題化合物 I-5 の粗結晶 (57 mg) を得た。これをアセトン-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-5 (31 mg, 0.078 mmol) を無色結晶として 16% の収率で得た。

融点 : 207-208 °C 再結晶溶媒 : アセトン-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 3.67-3.72 (2H, m), 3.89-3.92 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.82 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.81 (1H, brs).

元素分析 : C₁₁H₁₁FN₃O₅ として

計算値 (%) : C, 63.31; H, 4.81; F, 4.77; N, 7.03.

分析値 (%) : C, 62.96; H, 4.75; F, 4.61; N, 6.87.

I-6 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエチルカルバモイル)キノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 11-b (200 mg, 0.469 mmol) を用い、化合物 I-5 の合成法に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-6 の粗結晶 (100 mg) を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-6 (60 mg, 0.15 mmol) を淡黄緑色結晶として 31% の収率で得た。

融点 : 152-154 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 3.41 (3H, s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.40 (1H, brs), 6.97-7.02 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.88 (1H, brs).

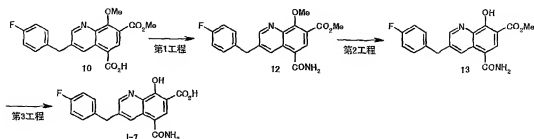
元素分析 : C₂₁H₂₁FN₃O₇ 0.1HCl として

計算値 (%) : C, 63.51; H, 5.11; Cl, 0.85; F, 4.57; N, 6.73.

分析値 (%) : C, 61.58; H, 4.99; Cl, 0.69; F, 4.33; N, 6.60.

I-7

5-カルバモイル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸



5 第1工程

実施例1の第2工程より得られた化合物10 (735 mg, 1.99 mmol)を用い、実施例2の第1工程に準じて反応を行うことにより、化合物12の粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、化合物12(491 mg, 1.33 mmol)を無色結晶として67%の収率で得た。

10

第2工程

化合物12 (1.00 g, 2.72 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物13の粗結晶を得た。これを90%メタノール水から再結晶することによって、化合物13 (724 mg, 2.04 mmol)を無色結晶として75%の収率で得た。

15

第3工程

化合物13 (231 mg, 0.652 mmol)を用い、参考例1の第8工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-7の粗結晶を得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-7(138 mg, 0.406 mmol)を黄色結晶として62%の収率で得た。

20

融点 : 265-266 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.28 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33 (1H, brs), 7.34-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.28 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.23 (1H, d, J=1.8 Hz).

25 元素分析 : C₁₁H₁₃FN₂O₄として

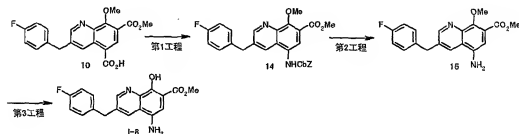
計算値 (%) : C, 63.53; H, 3.85; F, 8.23; N, 5.58.

分析値 (%) : C, 61.64; H, 3.86; F, 8.00; N, 5.30.

実施例 4

5 I-8

5-アミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



10 第 1 工程

実施例 1 の第 2 工程より得られた化合物 10 (7.500 g, 20.31 mmol) の DMF (140 ml) 溶液に、室温下、ジフェニルりん酸アジド (7.27 g, 26.4 mmol) の DMF (5 ml) 溶液、およびトリエチルアミン (7.93 ml, 56.9 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を順次滴下して加えた後、室温で 45 分間攪拌した。反応液にベンジルアルコール (60 ml) を加え、100℃の油浴中で 45 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水 (600 ml) を注入した。室温で 1 時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、70℃で乾燥することにより、化合物 14 (7.694 g, 16.22 mmol) を無色結晶として収率 79.8% で得た。

20 第 2 工程

酢酸エチル (50 ml) に、氷冷下、10% パラジウム-炭素 (385 mg, 5 wt%) および化合物 14 (7.694 g, 16.22 mmol) の酢酸エチル (100 ml) 懸濁液を加えた。室温まで昇温した後、99.5% エタノール (150 ml) を加え、1 気圧の水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去することにより、化合物 15 の粗生成物 (5.695 g) を黄色油状物として得た。

第3工程

化合物 15 (100 mg, 0.295 mmol)を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応および
 晶析を行うことにより、標題化合物 I-8 の粗結晶を得た。これを酢酸エチル-エチルエ
 ーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-8 (44 mg, 0.13 mmol)を淡褐色結
 晶として 46%の収率で得た。

融点：114-115 °C 再結晶溶媒：酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 3.71 (2H, brs), 4.00 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m),
 7.16-7.21 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.4 Hz),
 11.27 (1H, brs).

元素分析：C₁₄H₁₁FN₃O₃ 0.1HCl として

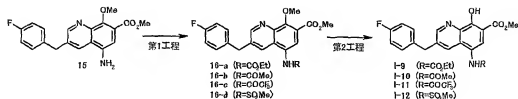
計算値 (%)：C, 65.52; H, 4.61; Cl, 1.07; F, 5.76; N, 8.49.

分析値 (%)：C, 62.75; H, 4.34; Cl, 1.36; F, 5.20; N, 8.40.

15 実施例 5

I-9

5-エトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カル
 ボン酸メチルエステル



第1工程

実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (196 mg, 0.576 mmol)のピリジン (5 ml)
 懸濁液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル(165 μl, 1.73 mmol)を加え、そのまま 1.5 時
 間攪拌した。反応液に 0.25N 塩酸 (20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
 を 0.25N 塩酸、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で 2 回ずつ洗浄した後、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物 16-a

の粗結晶 (234 mg) を得た。これをジイソプロピルエーテルから再結晶することによって、化合物 16-a (179 mg, 0.434 mmol) を無色結晶として 74% の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物 16-b~16-d を得た。化合物 15 (205 mg, 0.602 mmol) から、化合物 16-b (196 mg, 0.513 mmol) を無色結晶として収率 85% で得た。化合物 15 (200 mg, 0.588 mmol) から、化合物 16-c (178 mg, 0.408 mmol) を淡桃色結晶として収率 85% で得た。化合物 15 (189 mg, 0.555 mmol) から、化合物 16-d (176 mg, 0.421 mmol) を淡橙色結晶として収率 76% で得た。

第 2 工程

化合物 16-a (150 mg, 0.364 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-9 の粗結晶 (76 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-9 (18 mg, 0.045 mmol) を無色結晶として 12% の収率で得た。

融点 : 205-206 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.73 (3H, brs), 3.92 (3H, s), 4.12 (2H, brq, J=6.7 Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.88 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.39 (1H, brs), 11.14 (1H, brs).

I-10 5-アセチルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 16-b (150 mg, 0.392 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-10 の粗結晶 (71 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物

I-10 (49 mg, 0.13 mmol) を無色結晶として 34%の収率で得た。

融点 : 243-245 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.13 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m),
7.33-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.1 Hz),
5 9.83 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{17}FN_3O_4$ として

計算値 (%) : C, 65.21; H, 4.65; F, 5.16; N, 7.60.

分析値 (%) : C, 64.93; H, 4.66; F, 5.01; N, 7.43.

- 10 I-11 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)キノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 16-c (175 mg, 0.401 mmol)を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-11 の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-11 (94 mg, 0.22 mmol) を淡褐色結晶
15 として 55%の収率で得た。

融点 : 191-192 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m),
7.82 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.33 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{17}F_4N_3O_5$ として

- 20 計算値 (%) : C, 56.88; H, 3.34; F, 17.99; N, 6.63.

分析値 (%) : C, 56.88; H, 3.34; F, 17.39; N, 6.33.

I-12 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルアミノキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

- 25 化合物 16-d (169 mg, 0.404 mmol)を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-12 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮

し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-12 (82 mg, 0.20 mmol) を肌色結晶として 50% の収率で得た。

融点 : 189.5-190.5 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m),
 5 7.34-7.39 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz),
 9.57 (1H, brs), 11.16 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_2O_5S$ として

計算値 (%) : C, 56.43; H, 4.24; F, 4.70; N, 6.93; S, 7.93.

分析値 (%) : C, 55.48; H, 4.19; F, 4.52; N, 6.53; S, 7.74.

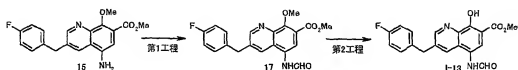
10

実施例 6

I-13

3-(4-フルオロベンジル)-5-ホルミルアミノ-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メ
 チルエステル

15



第 1 工程

98% 酸 (3.75 g, 79.8 mmol) と無水酢酸 (8.5 g, 83.3 mmol) を混合し、50°C で
 1 時間攪拌し、室温まで冷却した。次に、この溶液のうち 2 ml をフラスコにとり、
 20 実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (209 mg, 0.614 mmol) を加え、室温で 1.5
 時間攪拌した。この反応液を氷冷却し、10% 炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチ
 ルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下
 留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-
 酢酸エチル (1:2 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 17
 25 (159 mg, 0.432 mmol) を無色結晶として 70% の収率で得た。

第 2 工程

化合物 17 (140 mg, 0.380 mmol)を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応および
 晶析を行うことにより、標題化合物 I-13 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラム
 クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出し
 て得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その
 5 溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減
 圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-13 (61
 mg, 0.17 mmol) を無色結晶として 61%の収率で得た。

融点 : 217-219 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (2H,
 10 m), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J=1.8 Hz),
 11.21 (1H, brs).

元素分析 : $C_{15}H_{11}FN_3O_4$ として

計算値 (%) : C, 64.40; H, 4.27; F, 5.36; N, 7.91.

分析値 (%) : C, 64.18; H, 4.41; F, 4.95; N, 7.46.

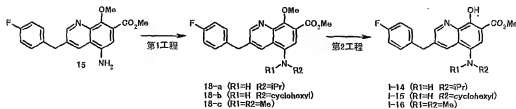
15

実施例 7

I-14

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-イソプロピルアミノキノリン-7-カルボン
 酸メチルエステル

20



第 1 工程

実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (273 mg, 0.803 mmol) の塩化メチレン
 (10 ml)溶液に、氷冷下、アセトン(71 μ l, 1.9 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう
 25 素ナトリウム (255 mg, 1.20 mmol) および酢酸 (138 μ l, 2.41 mmol)を加え、室温
 まで昇温し、1.5 時間攪拌した。さらに、アセトン(71 μ l, 1.9 mmol)を加えた後、

室温で3時間攪拌し、そのまま15時間静置した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物 18-a (181 mg, 0.473 mmol) を黄色油状物として 59%の収率で得た。

また、これに準じて反応およびカラムクロマト精製を行い、化合物 18-b、18-c を得た。化合物 15 (395 mg, 1.16 mmol) から、化合物 18-b (277 mg, 0.656 mmol) を黄緑色結晶として収率 57%で得た。化合物 15 (199 mg, 0.585 mmol) から、化合物 18-c (212 mg, 0.575 mmol) を黄色油状物として収率 98%で得た。

第2工程

化合物 18-a (175 mg, 0.458 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-14 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、さらに、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で 2 回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することによって、標題化合物 I-14 (32 mg, 0.087 mmol) を黄色結晶として 19%の収率で得た。

融点 : 121-122 °C 再結晶溶媒 : エチルエーテル-ジイソプロピルエーテル
NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, d, J=6.3 Hz), 3.69 (1H, septet, J=6.3 Hz), 4.01 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.26 (1H, s).

元素分析 : C₁₁H₁₁FN₇O₃ として

計算値 (%) : C, 68.47; H, 5.75; F, 5.16; N, 7.60.

分析値 (%) : C, 67.99; H, 5.69; F, 4.95; N, 7.50.

I-15 5-シクロヘキシルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 18-b (410 mg, 0.970 mmol)を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-15 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣を、33%アセトニトリル水で再結晶することによって、標題化合物 I-15 (82.5 mg, 0.202 mmol) を黄色結晶として 21%の収率で得た。

融点 : 75.5-77.5 °C 再結晶溶媒 : 33%アセトニトリル水

NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.82 (8H, m), 2.08-2.12 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.24 (1H, s).

10 元素分析 : C₁₄H₁₇FN₂O₃として

計算値 (%) : C, 70.57; H, 6.17; F, 4.65; N, 6.87.

分析値 (%) : C, 67.56; H, 6.33; F, 4.18; N, 6.21.

I-16 5-ジメチルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 18-c (209 mg, 0.567 mmol)を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-16 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、さらに、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で 2 回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-16 (77 mg, 0.22 mmol) を褐色結晶として 38%の収率で得た。

融点 : 62-63 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-ジイソプロピルエーテル

25 NMR (CDCl₃) δ : 2.76 (6H, s), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.43 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.83 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.55 (1H, brs).

元素分析 : C₂₀H₁₇FN₂O₃として

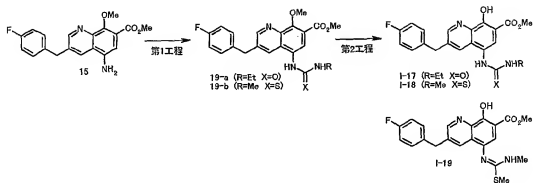
計算値 (%) : C, 67.79; H, 5.40; F, 5.36; N, 7.90.

分析値 (%) : C, 64.37; H, 5.56; F, 4.93; N, 7.41.

実施例 8

I-17

- 5 5-(3-エチルウレイド)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

- 10 実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (230 mg, 0.676 mmol) のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液に、氷冷下、イソシアン酸エチル(161 μ l, 2.03 mmol) およびビス(トリ-n-ブチルすず)オキシド(2 滴)を加え、室温まで昇温し、2.5 時間撹拌した。さらに、イソシアン酸エチル(161 μ l, 2.03 mmol)を加えた後、室温で 2 時間撹拌し、そのまま 12 時間静置した。反応溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶
- 15 することによって、化合物 19-a (185 mg, 0.450 mmol) を無色結晶として 67%の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物 15 (240 mg, 0.705 mmol)から、化合物 19-b (209 mg, 0.505 mmol) を無色結晶として収率 72%で得た。

20 第 2 工程

化合物 19-a(185 mg, 0.450 mmol)の塩化メチレン(12 ml)溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム(300 mg, 2.25 mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温し、1 時間撹拌した。反応液に 10%クエン酸水溶液(12 ml) および酢酸エチル(36 ml)を加え、析出した結晶

を濾取した。この結晶をクロロホルムに溶解し、その溶液を 10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で 2 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-17 (62 mg, 0.16 mmol) を淡黄色結晶として 35%の収率で得た。

- 5 融点 : 280-282 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-酢酸エチル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.07-3.16 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.31 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.96 (1H, brs).
元素分析 : $C_{17}H_{10}FN_3O_4$ として

- 10 計算値 (%) : C, 63.47; H, 5.07; F, 4.78; N, 10.57.

分析値 (%) : C, 62.71; H, 5.01; F, 4.64; N, 10.27.

I-18 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メチルチオウレイド)キノリン-7-カルボン酸メチルエステル

- 15 化合物 19-b (91 mg, 0.22 mmol)を用い、化合物 I-17 の合成法に準じて反応および後処理を行うことにより、標題化合物 I-18 の粗生成物を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物 I-18 (12 mg, 0.030 mmol) を淡黄色結晶として 14%の収率で得た。

融点 : 189-191 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

- 20 NMR ($CDCl_3$) δ : 3.06 (3H, d, $J=4.5$ Hz), 4.04 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.70 (1H, m), 6.97-7.04 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.96 (1H, brs).

- I-19 5-(2,3-ジメチルイソチオウレイド)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 19-b (206 mg, 0.498 mmol)を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-19 の粗結晶(158mg)を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物 I-19 (97 mg, 0.24 mmol) を黄色結晶として 49%の収率で得た。

融点 : 198.5-199.5 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (CDCl₃) δ : 2.27 (3H, brs), 2.99 (3H, brs), 3.99 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.61 (1H, brs), 6.96-7.03 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.53 (1H, brs).

5 元素分析 : C₁₁H₁₀FN₃O₅S として

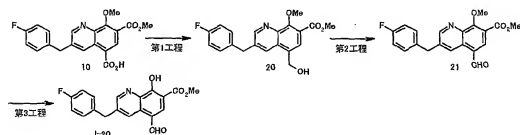
計算値 (%) : C, 61.00; H, 4.88; F, 4.59; N, 10.16; S, 7.75.

分析値 (%) : C, 60.84; H, 4.76; F, 4.45; N, 9.88; S, 7.55.

実施例 9

10 I-20

3-(4-フルオロベンジル)-5-ホルミル-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



15 第 1 工程

実施例 1 の第 2 工程より得られた化合物 10 (450 mg, 1.22 mmol) のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に、室温下、1,1'-カルボニルジイミダゾール(296 mg, 1.83 mmol) のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を加え、5 分間還流した。次いで、反応液を室温まで冷却し、水素化ほう素ナトリウム(47 mg, 1.2 mmol) の水(3.6 ml)溶液を加えた後、室温で 10 分間攪拌した。反応液に 10%炭酸水素ナトリウム溶液(18 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物 20 (342 mg, 0.962 mmol) を無色油状物として 79%の収率で得た。

第 2 工程

- 化合物 20 (342 mg, 0.962 mmol) のクロロホルム(20 ml)溶液に、室温下、酸化マンガン(IV) (1.25 g, 14.4 mmol)を加え、22 時間還流した。室温まで冷却し、反応液をセライトで濾過後、減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物 21 (149 mg, 0.422 mmol) を無色結晶として 44%の収率で得た。

10 第 3 工程

- 化合物 21 (213 mg, 0.603 mmol)および、よう化ナトリウム(723 mg, 4.82 mmol)のアセトニトリル(10 ml)懸濁液に氷冷下、塩化トリメチルシラン(612 μ l, 4.82 mmol)のアセトニトリル(2.5 ml)溶液を加えて、そのまま 15 分間攪拌した。次いで、炭酸水素ナトリウム(405 mg, 4.82 mmol)のアセトニトリル(2.5 ml)懸濁液を加え、室温まで昇温しながら 15 分間攪拌した。さらに 1 時間還流した。室温まで冷却し、10%亜硫酸水素ナトリウム溶液(30 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70°C で乾燥することにより、標題化合物 I-20 を黄色結晶として 112 mg 得た。これをメタノール-酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物 I-20 (54.5 mg, 0.161 mmol)を淡黄色結晶として 27%の収率で得た。

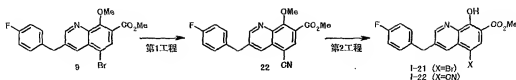
- 20 融点 : 301-302 °C 再結晶溶媒 : メタノール-酢酸エチル
NMR (DMSO- d_6) δ : 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 8.21 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 9.57 (1H, brs).
元素分析 : $C_{11}H_{11}FNO_4$ として
計算値 (%) : C, 67.25; H, 4.16; F, 5.60; N, 4.13.
25 分析値 (%) : C, 61.23; H, 3.57; F, 5.00; N, 3.94.

実施例 10

I-21

5-ブromo-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエス

テル



第 1 工程

- 5 実施例 1 の第 1 工程より得られた化合物 9 (800 mg, 1.98 mmol)、シアン化銅 (709 mg, 7.92 mmol)、テトラエチルアンモニウムシアニド (310 mg, 1.98 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (72.5 mg, 0.079 mmol)、トリス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (176 mg, 0.317 mmol) のジオキサン (10 ml) 溶液を 1.5 時間還流した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (72.5 mg, 0.079 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (176 mg, 0.317 mg) を追加し、さらに 4 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル (80 ml) を加え、20 分間撹拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を 10% 炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1
- 10
- 15 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて再結晶することによって、化合物 22 (502 mg, 1.43 mmol) を淡桃色結晶として収率 73% で得た。

第 2 工程

- 20 実施例 1 の第 1 工程より得られた化合物 9 (150 mg, 0.371 mmol) を使い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 1-21 (143 mg, 0.367 mmol) を無色結晶として 99% の収率で得た。

融点 : 152 °C 再結晶溶媒 : 33% アセトニトリル水

- NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.31 (1H, brs).
- 25

元素分析 : $C_{18}H_{13}BrFNO_2$ として

計算値 (%) : C, 55.41; H, 3.36; Br, 20.48; F, 4.87; N, 3.59.

分析値 (%) : C, 54.91; H, 3.41; Br, 19.73; F, 5.05; N, 3.65.

I-22 5-シアノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

- 5 化合物 22 (150 mg, 0.428 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-22 の粗結晶を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-22 (112 mg, 0.333 mmol) を淡桃色結晶として 78%の収率で得た。

融点 : 178-179 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

- 10 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 9.01 (1H, brs).

元素分析 : $C_{17}H_{12}FN_2O_3$ として

計算値 (%) : C, 67.85; H, 3.90; F, 5.65; N, 8.33.

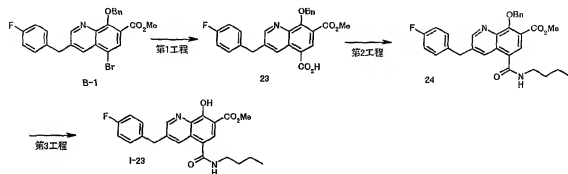
分析値 (%) : C, 67.09; H, 3.95; F, 5.47; N, 8.16.

実施例 11

I-23

5-ブチルカルバモイル-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

5



第 1 工程

上記化合物 B-1 (29.25 g, 60.9 mmol)、酢酸パラジウム(II) (2.73 g, 12.2 mmol) および 1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (6.28 g, 15.2 mmol) のジメチルスルホキシド (293 ml) 懸濁液に室温でトリエチルアミン (85 ml, 609 mmol)、水 (73 ml) を順次加え、室温で 30 分間攪拌した後、1 気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で 1 時間、70℃で 20 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、残渣を酢酸エチル (300 ml) で洗浄した。濾液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をメタノールで洗浄した後、50℃で乾燥することにより、化合物 23 (20.08 g, 45.1 mmol) を無色結晶として 74% の収率で得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.84 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 8.46 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.20 (1H, m).

20

第 2 工程

化合物 23 (250 mg, 0.56 mmol) を用い、実施例 2 の第 1 工程の方法に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 24 (245 mg, 0.49 mmol) を無色結晶とし

て 88% の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.58-1.68 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=6.8 Hz), 3.86 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.20 (1H, brs), 6.98-7.03 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.35-7.40 (3H, m),
5 7.55-7.57 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s).

第 3 工程

化合物 24 (245 mg, 0.49 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程の方法に準じて反応および晶析を行った後、エタノールから再結晶することによって、標題化合物

10 I-23 (143 mg, 0.35 mmol) を無色結晶として 79% の収率で得た。

融点: 189-191 °C 再結晶溶媒: エタノール

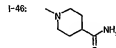
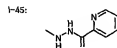
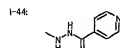
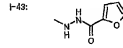
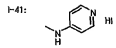
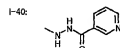
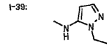
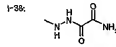
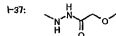
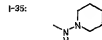
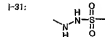
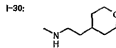
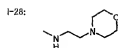
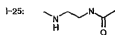
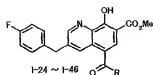
NMR (DMSO-d₆) δ : 0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28-1.40 (2H, m), 1.46-1.55 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.53-8.56 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=2.0 Hz).
15

元素分析: C₁₃H₁₃FN₂O₄ として

計算値 (%): C, 67.31; H, 5.65; F, 4.63; N, 6.83.

分析値 (%): C, 67.19; H, 5.38; F, 4.56; N, 6.86.

20 実施例 11 に準じて、標題化合物 I-24 ~ I-46 を合成した。



I-24 5-ジエチルカルバモイル-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

5 融点: 130-131 °C 再結晶溶媒: エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.85 (3H, brs), 1.09 (3H, brs), 2.99 (2H, brs), 3.46 (2H, brs), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

元素分析: $C_{21}H_{21}FN_2O_4(H_2O)_{0.4}$ として

10 計算値 (%): C, 65.58; H, 5.79; F, 4.51; N, 6.65.

分析値 (%): C, 65.60; H, 5.37; F, 4.50; N, 6.71.

I-25 5-(2-アセチルアミノ-エチルカルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-

ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 251-253 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.69 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.17-7.23 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.63-8.67 (1H, m),
5 8.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.0 Hz).

元素分析 : $C_{13}H_{11}FN_3O_5(H_2O)_{0.1}$ として

計算値 (%) : C, 62.61; H, 5.07; F, 4.31; N, 9.52.

分析値 (%) : C, 62.69; H, 4.92; F, 4.27; N, 9.53.

- 10 I-26 (4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 187-189 °C 再結晶溶媒 : 2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.93 (1H, d, J=1.6 Hz).

- 15 元素分析 : $C_{21}H_{11}FN_4O_5$ として

計算値 (%) : C, 65.09; H, 4.99; F, 4.48; N, 6.60.

分析値 (%) : C, 65.07; H, 4.99; F, 4.38; N, 6.60.

- I-27 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(チアゾール-2-イルカルバモ
20 イル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 258-259 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.94 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.37 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.66 (1H, brs).

- 25 元素分析 : $C_{17}H_{12}FN_4O_5S$ として

計算値 (%) : C, 60.40; H, 3.69; F, 4.34; N, 9.61; S, 7.33.

分析値 (%) : C, 60.37; H, 3.78; F, 4.19; N, 9.30; S, 7.07.

I-28 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-モルホリン-4-イル-エチル

カルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 198-199 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.42-2.45 (4H, m), 2.47-2.51 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m),
3.56-3.59 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36
5 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.50 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89
(1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : C₁₁H₁₁FN₃O₅(H₂O)_{0.3}として

計算値 (%) : C, 63.50; H, 5.67; F, 4.02; N, 8.89.

分析値 (%) : C, 63.49; H, 5.56; F, 3.88; N, 8.90.

10

I-29 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル
カルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 246-247 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.45-1.58 (2H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m),
15 3.86-3.89 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.96-4.03 (1H, m), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18
(2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.52 (1H,
d, J=7.5 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0 Hz).

元素分析 : C₁₁H₁₁FN₃O₅(H₂O)_{0.1}(EtOH)_{0.1}として

計算値 (%) : C, 65.34; H, 5.39; F, 4.27; N, 6.30.

20 分析値 (%) : C, 65.40; H, 5.32; F, 4.16; N, 6.39.

I-30 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-
イル)-エチルカルバモイル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 198-199 °C 再結晶溶媒 : エタノール

25 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16-1.25 (2H, m), 1.44-1.64 (5H, m), 3.21-3.34 (4H, m),
3.81-3.86 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.30-7.35
(2H, m), 8.00 (1H, s), 8.52 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.86
(1H, d, J=1.9 Hz).

元素分析 : C₁₁H₁₁FN₃O₅(H₂O)_{0.1}(EtOH)_{0.1}として

計算値 (%) : C, 66.54; H, 5.93; F, 4.02; N, 5.92.

分析値 (%) : C, 66.60; H, 5.85; F, 3.85; N, 6.02.

- I-31 5-(N'-メタンスルホニル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : >250 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.04 (3H, m), 3.94 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.13-7.18 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.69 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.79 (1H, d, J=2.7 Hz).

- 10 元素分析 : C₁₈H₁₃FN₃O₅S(H₂O)_{0.1}(EtOH)_{0.1}として

計算値 (%) : C, 53.24; H, 4.29; F, 4.13; N, 9.13; S, 6.97.

分析値 (%) : C, 53.26; H, 4.01; F, 4.08; N, 8.99; S, 6.82.

- I-32 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 136-137 °C 再結晶溶媒 : 2-プロパノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.50 (1H, brs), 1.86-1.91 (1H, m), 3.23-3.26 (3H, m), 3.55 (1H, brs), 3.66-3.69 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.88 (1H, d, J=16.4 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.2 Hz).

- 20 元素分析 : C₂₄H₁₃FN₃O₇(H₂O)_{0.1}(iPrOH)_{0.1}として

計算値 (%) : C, 65.07; H, 5.55; F, 4.18; N, 6.17.

分析値 (%) : C, 65.17; H, 5.47; F, 4.14; N, 6.16.

- 25 I-33 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(チオモルホリン-4-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 184-185 °C 再結晶溶媒 : 2-プロパノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.20-2.37 (2H, m), 2.69 (2H, brs), 3.78-4.07 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.75 (1H, s),

7.88 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{13}H_{11}FN_3O_7S(H_2O)_{0.1}$ として

計算値 (%) : C, 62.46; H, 4.83; F, 4.30; N, 6.33; S, 7.25.

分析値 (%) : C, 62.42; H, 4.62; F, 4.11; N, 6.23; S, 7.22.

5

I-34 5-(4,4-ジメチル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 149-150 °C 再結晶溶媒 : 2-プロパノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.47 (6H, s), 3.76 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.26 (2H, s),
10 4.49 (1H, brs), 7.15-7.21 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.76 (2H, s), 8.94 (1H, d, J=1.7 Hz).

元素分析 : $C_{14}H_{13}FN_3O_7(H_2O)_{0.1}(iPrOH)_{0.1}$ として

計算値 (%) : C, 65.14; H, 5.44; F, 4.24; N, 6.23.

分析値 (%) : C, 65.14; H, 5.30; F, 4.08; N, 6.23.

15

I-35 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-イルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 233-234 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32-1.44 (1H, m), 1.56-1.68 (2H, m), 2.72-2.84 (2H, m),
20 3.92 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.43 (1H, s).

I-36 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ピリミジン-4-イルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

25 融点 : 241-242 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.94 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.21 (1H, dd, J=1.7, 5.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.74 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.5 (1H, s).

元素分析 : $C_{17}H_{11}FN_4O_7$ として

計算値 (%) : C, 63.89; H, 3.96; F, 4.39; N, 12.96.

分析値 (%) : C, 63.73; H, 4.35; F, 4.24; N, 12.88.

- 5 I-37 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[N⁹-(2-メトキシ-アセチル)-ヒドラジノカルボニル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 181-182 °C 再結晶溶媒 : エタノール-エーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.94 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=1.8Hz), 8.92 (1H, d, J=2.0Hz), 9.98 (1H, s), 10.38 (1H, s).

- 10 元素分析 : C₂₁H₁₈FN₃O₄(H₂O)_{0.1} として

計算値 (%) : C, 59.62; H, 4.59; F, 4.29; N, 9.48.

分析値 (%) : C, 59.55; H, 4.37; F, 4.26; N, 9.43.

- 15 I-38 5-(N⁹-アミノオキサリル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 233-234 °C 再結晶溶媒 : エタノール-エーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.92 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.51 (1H, s), 10.67 (1H, s).

- 20 元素分析 : C₂₁H₁₇FN₃O₄(H₂O)_{0.4}(EtOH)_{0.3} として

計算値 (%) : C, 56.23; H, 4.28; F, 4.12; N, 12.14.

分析値 (%) : C, 56.19; H, 3.95; F, 4.16; N, 11.88.

- 25 I-39 5-(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 219-220 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.03 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.24 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.95 (1H, d, J=1.8

Hz), 11.57 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_4O_4$ として

計算値 (%) : C, 64.28; H, 4.72; F, 4.24; N, 12.49.

分析値 (%) : C, 64.24; H, 4.49; F, 4.11; N, 12.63.

5

I-40 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[N'-(ピリジン-3-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 184-185 °C 再結晶溶媒 : エタノール-エーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.96 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.38
10 (2H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.44-8.47 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.82-8.92 (1H, m), 8.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.14-9.21 (1H, m), 10.70 (1H, s), 10.95 (1H, s).

I-41 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル
15

融点 : 266-267 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.94 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 8.20 (2H, d, J=7.2 Hz), 8.38 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.76 (2H, d, J=7.2 Hz), 8.98 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.74 (1H, s).

20 元素分析 : $C_{11}H_{11}FIN_4O_4$ として

計算値 (%) : C, 51.54; H, 3.42; F, 3.40; N, 7.51.

分析値 (%) : C, 51.33; H, 3.54; F, 2.80; N, 7.69.

I-42 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-プロパ-2-イニルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル
25

融点 : 192-193 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.18 (1H, t, J=2.4 Hz), 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=2.7 Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.04-9.08 (1H, m).

元素分析 : $C_{12}H_{11}FN_3O_4(H_2O)_{1.2}$ として

計算値 (%) : C, 63.83; H, 4.72; F, 4.59; N, 6.77.

分析値 (%) : C, 63.66; H, 4.16; F, 4.99; N, 6.75.

- 5 I-43 3-(4-フルオロ-ベンジル)-5-[N'-(フラン-2-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル]-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 207-210 °C 再結晶溶媒 : 85%アセトン水

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.95 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.29-7.37 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=2.1 Hz),

- 10 8.94 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{14}H_{13}FN_3O_4(H_2O)_{0.15}$ として

計算値 (%) : C, 61.60; H, 3.99; F, 4.06; N, 8.98.

分析値 (%) : C, 61.72; H, 3.99; F, 3.80; N, 8.61.

- 15 I-44 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[N'-(ピリジン-4-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.96 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.86 (2H, dd, J=4.5 Hz, 1.5 Hz), 8.24 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=2.1

- 20 Hz), 8.81 (2H, dd, J=4.5 Hz, 1.5 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.69 (1H, s), 11.94 (1H, s).

I-45 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[N'-(ピリジン-2-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 25 融点 : 164-166 °C 再結晶溶媒 : 85%アセトン水

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.96 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.04-8.12 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.74 (2H, s), 8.93 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.61 (1H, s), 10.70 (1H, s).

元素分析 : $C_{17}H_{13}FN_3O_4(H_2O)_{0.4}$ として

計算値 (%) : C, 62.11; H, 4.17; F, 3.93; N, 11.59.

分析値 (%) : C, 62.01; H, 4.04; F, 3.80; N, 11.31.

I-46 5-(4-カルバモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 235-238 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.53 (2H, brs), 1.83 (1H, brs), 2.35 (1H, brs), 2.87 (2H, brs), 3.27 (2H, brs), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.52 (1H, brs), 6.86 (1H, brs), 7.13-7.19 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.38 (2H, brs), 7.71 (1H, brs), 7.89 (1H, s), 8.94 (1H, s), 11.45 (1H, brs).

元素分析 : $C_{31}H_{31}FN_5O_6(H_2O)_{0.5}$ として

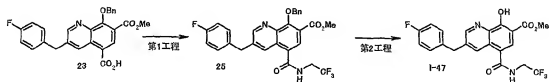
計算値 (%) : C, 63.28; H, 5.31; F, 4.00; N, 8.86.

分析値 (%) : C, 63.14; H, 5.24; F, 3.88; N, 8.74.

15 実施例 12

I-47

3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2,2,2-トリフルオロ-エチルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



20 第 1 工程

化合物 23 (300 mg, 0.67 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程の方法に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 25 (237 mg, 0.45 mmol)を無色結晶として 67%の収率で得た。

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.86 (3H, s), 3.94-4.05 (2H, m), 4.12 (2H, s), 5.45 (2H, s), 6.74-6.78 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.32-7.42 (3H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=2.1$

Hz).

第 2 工程

- 5 化合物 25 (237 mg, 0.45 mmol) をメタノール (12 ml)-酢酸エチル (4 ml) の混合溶液に、氷冷下、10%パラジウム-炭素 (23 mg) を加え、1 気圧の水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-101 (118 mg, 0.27 mmol) を無色結晶として 61% の収率で得た。

融点 : 211-212 °C 再結晶溶媒 : エタノール

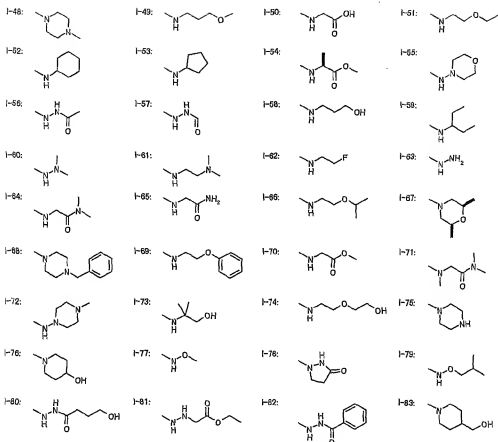
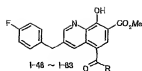
- 10 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.06-4.17 (2H, m), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.25 (1H, t, $J=6.5$ Hz).

元素分析 : $C_{11}H_{11}F_4N_3O_4(H_2O)_{0.1}$ として

計算値 (%) : C, 57.56; H, 3.73; F, 17.34; N, 6.39.

- 15 分析値 (%) : C, 57.65; H, 3.72; F, 17.32; N, 6.63.

実施例 12 に準じて、標題化合物 I-48 ~ I-83 を合成した。



I-48 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

5 融点 : 184-185 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.15 (3H, s), 1.40-3.80 (8H, m), 3.91 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析 : $C_{24}H_{24}FN_3O_4(H_2O)_{0.4}$ として

10 計算値 (%) : C, 64.56; H, 5.64; F, 4.26; N, 9.41.

分析値 (%) : C, 64.77; H, 5.57; F, 4.16; N, 9.29.

I-49 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシ-プロピルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

5 融点 : 166-167 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.76 (2H, q, J=6.6 Hz), 3.25 (3H, s), 3.27-3.43 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.52-8.62 (2H, m), 8.89 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 : $C_{23}H_{23}FN_2O_6$ として

10 計算値 (%) : C, 64.78; H, 5.44; F, 4.46; N, 6.57.

分析値 (%) : C, 64.62; H, 5.39; F, 4.30; N, 6.61.

I-50 5-(カルボキシメチル-カルバモイル)-3-

(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

15 融点 : 246-247 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.84-8.88 (1H, m), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.0 (2H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{17}FN_2O_6(H_2O)_{0.6}$ として

20 計算値 (%) : C, 59.86; H, 4.31; F, 4.51; N, 6.65.

分析値 (%) : C, 60.15; H, 4.17; F, 4.42; N, 6.70.

I-51 5-(2-エトキシ-エチルカルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

25 融点 : 174-175 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.20-3.56 (6H, m), 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.60-8.64 (2H, m), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{25}H_{23}FN_2O_6$ として

計算値 (%) : C, 64.78; H, 5.44; F, 4.46; N, 6.57.

分析値 (%) : C, 64.52; H, 5.44; F, 4.30; N, 6.53.

I-52 5-シクロヘキシルカルバモイル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-

5 キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 212-213 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02-1.85 (8H, m), 3.32 (2H, s), 3.68-3.84 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.38 (1H, brs).

10

元素分析 : C₂₁H₂₃FN₃O₄として

計算値 (%) : C, 68.79; H, 5.77; F, 4.35; N, 6.42.

分析値 (%) : C, 68.77; H, 5.76; F, 4.22; N, 6.55.

15 I-53 5-シクロペンチルカルバモイル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-

キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 221-222 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.42-1.74 (6H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.15-4.31 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.48-8.51 (2H, m), 8.90 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.34 (1H, brs).

20

元素分析 : C₂₁H₂₃FN₃O₄として

計算値 (%) : C, 68.23; H, 5.49; F, 4.50; N, 6.63.

分析値 (%) : C, 68.25; H, 5.50; F, 4.36; N, 6.75.

25 I-54 (4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(1-メトキシカルボニル-エチル

カルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 157-158 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.39 (3H, d, J=7.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.44-4.53 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.08 (1H,

s), 8.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.98 (1H, d, J=6.9 Hz).

元素分析 : $C_{13}H_{11}FN_1O_4$ として

計算値 (%) : C, 62.72; H, 4.81; F, 4.31; N, 6.36.

分析値 (%) : C, 62.06; H, 4.87; F, 4.35; N, 6.27.

5

I-55 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(モルホリン-4-イルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : >250 °C 再結晶溶媒 : エタノール

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (4H, brs), 3.42 (4H, brs), 3.59 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 9.03 (1H, brs).

I-56 5-(N'-アセチル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

15 融点 : 208-209 °C 再結晶溶媒 : メタノール-酢酸エチル

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.97 (1H, s), 10.32 (1H, s).

元素分析 : $C_{21}H_{15}FN_3O_5(H_2O)_{0.4}$ として

20 計算値 (%) : C, 59.74; H, 4.58; F, 4.50; N, 9.95.

分析値 (%) : C, 59.70; H, 4.20; F, 4.32; N, 10.07.

I-57 5-(N'-ホルミル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

25 融点 : 249-250 °C 再結晶溶媒 : エーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.12-8.18 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.15 (1H, s), 10.48 (1H, s).

元素分析 : $C_{18}H_{14}FN_3O_5(H_2O)_{0.3}$ として

計算値 (%) : C, 59.64; H, 4.15; F, 4.72; N, 10.43.

分析値 (%) : C, 59.55; H, 3.91; F, 4.47; N, 10.48.

- 5 I-58 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 167-168 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- NMR (DMSO- d_6) δ : 1.69 (2H, quin, $J=6.9$ Hz), 3.10-3.60 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.50 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.55 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.60 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{21}FN_2O_4$ として

計算値 (%) : C, 64.07; H, 5.13; F, 4.61; N, 6.79.

分析値 (%) : C, 63.96; H, 4.96; F, 4.44; N, 6.99.

- 15 I-59 5-ジメチルカルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 219-220 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- NMR (DMSO- d_6) δ : 0.87 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32-1.62 (4H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.45 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{21}FN_2O_4$ として

計算値 (%) : C, 67.91; H, 5.94; F, 4.48; N, 6.60.

分析値 (%) : C, 67.86; H, 6.31; F, 4.37; N, 6.71.

25

- I-60 5-(N', N'-ジメチル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 198-199 °C 再結晶溶媒 : 2-プロパノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.57 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H,

m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.46 (1H, s).

元素分析 : $C_{11}H_{10}FN_3O_4(H_2O)_{0.1}(iPrOH)_{0.1}$ として

計算値 (%) : C, 63.13; H, 5.22; F, 4.69; N, 10.37.

5 分析値 (%) : C, 63.22; H, 5.09; F, 4.61; N, 10.42.

I-61 5-(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 115-116 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.79 (6H, s), 3.22-3.25 (2H, m), 3.63 (2H, q, J=5.6 Hz), 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.11-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.80-8.84 (1H, m), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_4(HCl)_{0.1}(H_2O)_{1.1}$ として

計算値 (%) : C, 57.56; H, 5.73; F, 3.96; N, 8.76; Cl, 6.65.

15 分析値 (%) : C, 57.57; H, 5.63; F, 3.75; N, 8.82; Cl, 6.81.

I-62 3-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(フルオロ-エチルカルバモイル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 216-217 °C 再結晶溶媒 : エタノール

20 NMR (DMSO-d₆) δ : 3.54 (1H, q, J=5.2 Hz), 3.63 (1H, q, J=5.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.49 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.65 (1H, t, J=5.1 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.81-8.85 (1H, m), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{11}H_{11}F_2N_3O_4(H_2O)_{0.1}$ として

25 計算値 (%) : C, 62.71; H, 4.56; F, 9.45; N, 6.97.

分析値 (%) : C, 62.78; H, 4.53; F, 9.33; N, 6.98.

I-63 3-(4-フルオロ-ベンジル)-5-ヒドラジノカルボニル-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 156-157 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.11-7.19 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.76 (1H, brs).

5 元素分析 : C₁₈H₁₈FN₃O₄(EtOH)_{0.1}として

計算値 (%) : C, 61.67; H, 4.47; F, 5.08; N, 11.24.

分析値 (%) : C, 62.18; H, 4.51; F, 4.96; N, 10.83.

10 I-64 5-(ジメチルカルバモイルメチル-カルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 198-199 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.89 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.20 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.63 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.49 (1H, brs).

15

元素分析 : C₂₁H₁₇FN₃O₇として

計算値 (%) : C, 62.86; H, 5.05; F, 4.32; N, 9.56.

分析値 (%) : C, 62.80; H, 4.95; F, 4.25; N, 9.65.

20 I-65 5-(カルバモイルメチル-カルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 247-248 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.85 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.47 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.73 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.78 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz).

25

元素分析 : C₂₁H₁₈FN₃O₆(H₂O)_{0.15}として

計算値 (%) : C, 60.65; H, 4.48; F, 4.57; N, 10.10.

分析値 (%) : C, 60.57; H, 4.42; F, 4.49; N, 10.23.

I-66 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-イソプロポキシ-エチルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 175-176 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (6H, d, J=6.1 Hz), 3.39 (2H, q, J=6.3 Hz), 3.51 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.59 (1H, sept, J=6.1 Hz), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.59-8.60 (2H, m), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{21}H_{17}FN_2O_5$ として

- 10 計算値 (%) : C, 65.44; H, 5.72; F, 4.31; N, 6.36.

分析値 (%) : C, 65.16; H, 5.76; F, 4.28; N, 6.50.

I-67 5-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 15 融点 : 183-184 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.60-1.50 (4H, m), 2.42-4.42 (8H, m), 3.90 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.93 (1H, s), 11.35 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{21}FN_2O_4$ として

- 20 計算値 (%) : C, 66.36; H, 5.57; F, 4.20; N, 6.19.

分析値 (%) : C, 66.06; H, 5.76; F, 4.11; N, 6.33.

I-68 5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 25 融点 : 148-149 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.44 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.16-7.40 (9H, m), 7.71 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.07 (1H, brs).

元素分析 : $C_{26}H_{21}FN_3O_4(H_2O)_0.5$ として

計算値 (%) : C, 68.95; H, 5.59; F, 3.64; N, 8.04.

分析値 (%) : C, 68.57; H, 5.72; F, 3.68; N, 8.27.

- I-69 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-フェノキシ-エチルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 194-195 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- NMR (DMSO- d_6) δ : 3.66 (2H, q, J=5.7 Hz), 3.91 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.19 (2H, s), 6.94-6.99 (3H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.27-7.33 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.80 (1H, t, J=5.1 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{27}H_{23}FN_3O_5$ として

計算値 (%) : C, 68.35; H, 4.89; F, 4.00; N, 5.90.

分析値 (%) : C, 68.38; H, 4.93; F, 3.94; N, 5.76.

- I-70 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニルメチルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 209-210 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- NMR (DMSO- d_6) δ : 3.69 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.04 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.21 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.03 (1H, t, J=5.7 Hz), 11.40 (1H, brs).

元素分析 : $C_{27}H_{21}FN_3O_6$ として

計算値 (%) : C, 61.97; H, 4.49; F, 4.46; N, 6.57.

分析値 (%) : C, 61.90; H, 4.26; F, 4.30; N, 6.79.

- I-71 5-(ジメチルカルバモイルメチル-メチル-カルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 99-100 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.72 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.60 (1H,

s), 8.93 (1H, s), 11.38 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_4$ として

計算値 (%) : C, 63.57; H, 5.33; F, 4.19; N, 9.27.

分析値 (%) : C, 62.52; H, 5.53; F, 3.93; N, 9.13.

5

I-72 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 228-229 °C 再結晶溶媒 : エタノール

10 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.19 (3H, s), 2.43 (4H, brs), 2.84 (4H, brs), 3.92 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.46 (1H, s).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_4$ として

計算値 (%) : C, 63.71; H, 5.57; F, 4.20; N, 12.38.

分析値 (%) : C, 63.66; H, 5.74; F, 4.08; N, 12.39.

15

I-73 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 204-205 °C 再結晶溶媒 : エタノール

20 NMR (DMSO- d_6) δ : 1.29 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.90 (1H, brs), 7.13-7.20 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{11}H_{12}FN_2O_5(EtOH)_{0.1}$ として

計算値 (%) : C, 64.64; H, 5.52; F, 4.41; N, 6.50.

分析値 (%) : C, 64.64; H, 5.52; F, 4.31; N, 6.61.

25

I-74 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチルカルバモイル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 162-163 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.40-3.60 (8H, m), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.60 (1H,

brs), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{13}H_{13}FN_2O_4$ として

計算値 (%) : C, 62.44; H, 5.24; F, 4.29; N, 6.33.

5 分析値 (%) : C, 62.47; H, 5.32; F, 4.11; N, 6.52.

I-75 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ピペラジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 184-185 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジメチルホルムアミド

10 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.57-3.34 (8H, m), 3.89 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析 : $C_{23}H_{21}FN_3O_4$ として

計算値 (%) : C, 60.12; H, 5.70; F, 4.13; N, 9.15.

15 分析値 (%) : C, 60.10; H, 5.84; F, 3.90; N, 9.09.

I-76 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 196-197 °C 再結晶溶媒 : エタノール

20 NMR (DMSO- d_6) δ : 1.20-4.20 (8H, m), 3.69 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.79 (1H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.45 (1H, brs).

元素分析 : $C_{24}H_{23}FN_3O_5$ として

計算値 (%) : C, 65.74; H, 5.28; F, 4.33; N, 6.39.

25 分析値 (%) : C, 65.48; H, 5.48; F, 4.14; N, 6.42.

I-77 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メトキシカルバモイル-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 200-201 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.74 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.71 (1H, s).

- 1-78 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-オキソ-ピラゾリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 228-229 °C 再結晶溶媒: エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.61 (2H, m), 3.87 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.35 (1H, brs).

- 10 元素分析: $C_{17}H_{15}FN_3O_5(H_2O)_{0.5}$ として

計算値 (%): C, 61.75; H, 4.36; F, 4.44; N, 9.82.

分析値 (%): C, 61.92; H, 4.42; F, 4.15; N, 9.86.

- 1-79 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-イソブチルカルバモイル-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 178-179 °C 再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 1.93 (1H, sept, $J=6.7$ Hz), 3.68 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

- 20 元素分析: $C_{19}H_{21}FN_3O_5(H_2O)_{0.1}$ として

計算値 (%): C, 64.24; H, 5.48; F, 4.42; N, 6.51.

分析値 (%): C, 64.17; H, 5.45; F, 4.21; N, 6.67.

- 1-80 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[N'-(4-ヒドロキシ-ブチリル)-ヒドラジノカルボニル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 224-225 °C 再結晶溶媒: エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.68-1.78 (2H, m), 2.26 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.44-3.46 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.50 (1H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.50

(1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_4$ として

計算値 (%) : C, 60.66; H, 4.87; F, 4.17; N, 9.23.

分析値 (%) : C, 60.52; H, 4.94; F, 4.02; N, 9.30.

5

I-81 5-(N'-エトキシカルボニルメチル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 184-185 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.22 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.66 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.13
10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.21 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.32-7.37
(2H, m), 7.98 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.08 (1H, s).

元素分析 : $C_{13}H_{11}FN_3O_4$ として

計算値 (%) : C, 60.66; H, 4.87; F, 4.17; N, 9.23.

分析値 (%) : C, 60.54; H, 4.75; F, 4.07; N, 9.28.

15

I-82 5-(N'-ベンゾイル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 227-229 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.96 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.32-7.37
20 (2H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.96 (2H, dd, J=7.2 Hz, 2.1 Hz), 8.24 (1H, s),
8.74 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.55 (1H, s), 10.60 (1H,
s).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_4 \cdot (H_2O)_{0.5}$ として

計算値 (%) : C, 64.73; H, 4.39; F, 3.94; N, 8.71.

25 分析値 (%) : C, 65.00; H, 4.34; F, 3.88; N, 8.64.

I-83 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 161-162 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14-1.19 (1H, m), 1.38-1.79 (2H, m), 2.74-3.06 (6H, m), 3.92 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.70 (1H, brs), 7.84 (1H, s), 8.94 (1H, s).

元素分析: $C_{18}H_{15}FN_2O_5(H_2O)_{0.4}$ として

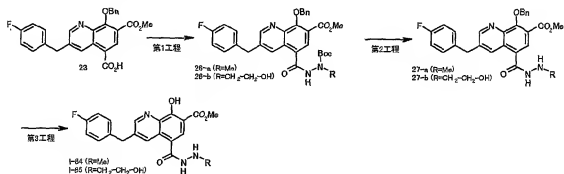
5 計算値 (%): C, 65.32; H, 5.66; F, 4.13; N, 6.09.

分析値 (%): C, 65.36; H, 5.55; F, 3.99; N, 6.30.

実施例 13

I-84

10 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(N° -メチル-ヒドラジノカルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



第1工程

化合物 23 (350 mg, 0.79 mmol)と、文献(J. Org. Chem., 2002, 67, 8962-8969.)

15 既知化合物 N-メチル-ヒドラジノカルボン酸 tert-ブチル エステル (115 mg, 0.79 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程の方法に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 26 (366 mg, 0.64 mmol)を無色油状物として 81%の収率で得た。
NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 3.24 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.14 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.82 (1H, s).

20

第2工程

化合物 26 (360 mg, 0.63 mmol)に 4 規定 HCl-酢酸エチル溶液 (15 ml)を加え、

室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下留去した後、残渣に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することによって、化合物27 (270 mg, 0.57 mmol)を

- 5 無色結晶として91%の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.77 (3H, brs), 3.87 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.67 (1H, s).

10 第3工程

化合物27 (265 mg, 0.56 mmol)を用い、実施例12の第2工程の方法に準じて反応を行った後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することによって、標題化合物I-84 (95 mg, 0.25 mmol)を灰色結晶として44%の収率で得た。

融点: 188-189 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン

- 15 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.55 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.91 (1H, d, J=2.0 Hz).

実施例13に準じて、標題化合物I-85を合成した。

20

I-85 (4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[N'-(2-ヒドロキシ-エチル)-ヒドラジノカルボニル]-キノリン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 193-194 °C 再結晶溶媒: エタノール

- 25 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.88 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.53 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.60 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.09 (1H, s).

元素分析: C₂₁H₁₈FN₃O₅(H₂O)_{0.7}として

計算値 (%): C, 60.49; H, 4.93; F, 4.56; N, 10.08.

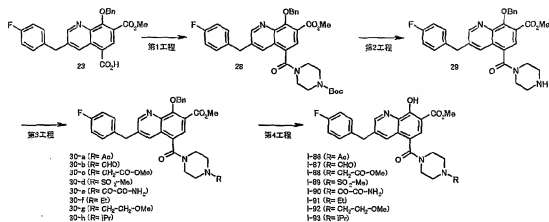
分析値 (%): C, 60.38; H, 4.76; F, 4.40; N, 10.14.

実施例 14

I-86

5-(4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロ

5 キシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



第 1 工程

化合物 23 (1.22 g, 2.74 mmol)と、*tert*-ブチル 1-ピペラジン カルボキシレー
ト (562 mg, 3.02 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程の方法に準じて反応および
10 晶析を行うことにより、化合物 28 (1.43 g, 2.33 mmol)を無色油状物として 85%

NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.88-3.95 (8H, m), 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, s),
5.52 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m),
7.56-7.61 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.92 (1H, s).

15

第 2 工程

化合物 28 (1.43 g, 2.33 mmol)に 4 規定 HCl-酢酸エチル溶液 (15 ml)を加え、
室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下留去した後、残渣に氷冷下、飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で
20 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化
合物 29 の粗生成物 (1.12 g)を黄色油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.58-3.23 (5H, m), 3.80-4.01 (3H, m), 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.28-7.41 (3H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz).

5

第3工程

化合物 29 (280 mg, 0.55 mmol) のクロロホルム (3 ml) 溶液に、室温下でトリ
エチルアミン (91 μ l, 0.65 mmol) および氷冷下で塩化アセチル (43 μ l, 0.60
mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリ
10 ウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーに付して、化合物 30-a (267 mg, 0.48 mmol) を無色油状物
として収率 87% で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.17 (3H, s), 2.82-4.11 (8H, s), 3.87 (3H, s), 4.17 (2H, s),
15 5.54 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.31-7.42 (3H, m),
7.57-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=2.1 Hz).

第4工程

化合物 I-86

20 化合物 30-a (262 mg, 0.47 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程の方法に準じて
反応および晶析を行った後、エタノールから再結晶することによって、標題化
合物 I-86 (85 mg, 0.18 mmol) を無色結晶として 39% の収率で得た。

融点: 196-197 °C 再結晶溶媒: エタノール

NMR (CDCl₃) δ : 2.07-2.16 (3H, m), 2.94-4.04 (8H, m), 4.04 (3H, s), 4.19 (2H,
25 s), 6.99-7.06 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.80 (1H, brs), 7.88
(1H, s), 8.90 (1H, s).

元素分析: C₁₅H₁₁FN₃O₅(H₂O)_{0.1}(EtOH)_{0.1} として

計算値 (%): C, 64.14; H, 5.30; F, 4.03; N, 8.90.

分析値 (%): C, 64.18; H, 5.19; F, 3.98; N, 8.82.

実施例 14 に準じて、標題化合物 I-87 ~93 を合成した。

- I-87 5-(4-ホルミル-ピペラジン-1-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-
5 ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル
融点 : 190-191 °C 再結晶溶媒 : エタノール
NMR (CDCl₃) δ : 2.80-3.97 (8H, m), 4.04 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.06 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.92 (1H, s).
- 10 元素分析 : C₂₁H₁₃FN₃O₅(H₂O)_{0.1} として
計算値 (%) : C, 63.60; H, 4.94; F, 4.19; N, 9.27.
分析値 (%) : C, 63.59; H, 4.57; F, 4.07; N, 9.33.
- I-88 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(4-メトキシカルボニルメチル
15 -ピペラジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル
融点 : 195-196 °C 再結晶溶媒 : エタノール
NMR (CDCl₃) δ : 3.08-4.20 (10H, m), 4.03 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.75 (1H, brs), 7.87 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=1.9 Hz).
- 20 元素分析 : C₂₁H₁₄FN₃O₅ として
計算値 (%) : C, 63.02; H, 5.29; F, 3.83; N, 8.48.
分析値 (%) : C, 63.46; H, 5.24; F, 3.78; N, 8.60.
- I-89 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(4-メタンスルホニル-ピペラ
25 ジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル
融点 : 231-232 °C 再結晶溶媒 : エタノール
NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60-4.00 (8H, m), 2.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.37 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_4S(H_2O)_{0.15}$ として

計算値 (%) : C, 56.96; H, 4.88; F, 3.75; N, 8.30; S, 6.34.

分析値 (%) : C, 57.11; H, 4.94; F, 3.44; N, 8.32; S, 5.96.

- 5 I-90 5-(4-アミノオキサリル-ピペラジン-1-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 159-160 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.50-4.00 (8H, m), 3.90 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.09

- 10 (1H, s), 8.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.47 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{21}FN_4O_4(H_2O)_{1.0}$ として

計算値 (%) : C, 58.59; H, 4.92; F, 3.71; N, 10.93.

分析値 (%) : C, 58.89; H, 4.74; F, 3.73; N, 11.03.

- 15 I-91 5-(4-エチル-ピペラジン-1-カルボニル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 171-172 °C 再結晶溶媒 : エタノール-水

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.97 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.74-3.94 (8H, m), 2.29 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m),

- 20 7.71 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.95 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.35 (1H, brs).

元素分析 : $C_{23}H_{23}FN_4O_4(H_2O)_{1.0}$ として

計算値 (%) : C, 63.95; H, 6.01; F, 4.05; N, 8.95.

分析値 (%) : C, 64.04; H, 5.94; F, 3.87; N, 8.86.

- 25 I-92 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 119-120 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.80-4.00 (8H, m), 3.05 (2H, brs), 3.22 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.13-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (2H,

m), 7.71 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.40 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{13}FN_3O_5(H_2O)_{0.5}$ として

計算値 (%) : C, 63.66; H, 5.96; F, 3.87; N, 8.57.

分析値 (%) : C, 63.45; H, 5.86; F, 3.80; N, 8.59.

5

I-93 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

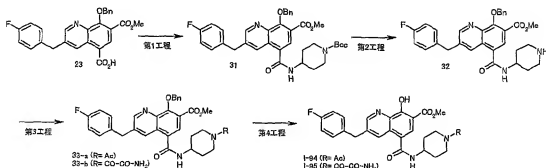
融点 : 229 °C 再結晶溶媒 : エタノール-ジエチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.26-1.28 (6H, m), 2.60-4.00 (8H, m), 3.92 (3H, s), 4.25
10 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.92 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.92 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.94 (1H, brs).

実施例 15

I-94

15 5-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



第 1 工程

化合物 23 (2.5 g, 5.61 mmol)と、4-アミノ-1-N-ボック-ピペリジン (1.35 g,
20 6.73 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程の方法に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 31 (2.88 g, 4.60 mmol)を無色結晶として 82%の収率で得た。

第 2 工程

化合物 31 (2.80 g, 4.47 mmol)を用い、実施例 14 の第 2 工程の方法に準じて反応および精製を行うことにより、化合物 32 (1.23 g, 2.19 mmol)を無色結晶として 49%の収率で得た。

5 第 3 工程

化合物 32 (264 mg, 0.47 mmol)を用い、実施例 14 の第 3 工程の方法に準じて反応および精製を行うことにより、化合物 33 (277 mg, 0.46 mmol)を無色結晶として 97%の収率で得た。

10 第 4 工程

化合物 33 (277 mg, 0.46 mmol)を用い、実施例 12 の第 2 工程の方法に準じて反応および晶析を行った後、エタノール-水から再結晶することによって、標題化合物 I-94 (152 mg, 0.30 mmol)を無色結晶として 65%の収率で得た。

融点 : 214-215 °C 再結晶溶媒 : エタノール-水

- 15 NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30-1.50 (2H, m), 1.86 (2H, t, J=15.0 Hz), 2.02 (3H, s), 2.72 (1H, t, J=12.0 Hz), 3.16 (1H, t, J=11.7 Hz), 3.81 (1H, d, J=13.8 Hz), 3.90-4.20 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.31 (1H, d, J=13.8 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.44 (1H, brs).

- 20 元素分析 : $C_{21}H_{21}FN_3O_4(H_2O)_{0.6}$ として

計算値 (%) : C, 64.52; H, 5.52; F, 3.93; N, 8.68.

分析値 (%) : C, 64.67; H, 5.44; F, 3.83; N, 8.81.

実施例 15 に準じて、標題化合物 I-95 を合成した。

25

I-95 5-(1-アミノオキサリル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 261-263 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30-1.58 (2H, m), 1.90 (2H, d, J=9.9 Hz), 2.88 (1H, t,

$J=10.5$ Hz), 3.21 (2H, t, 11.7 Hz), 3.79 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.00-4.16 (1H, m), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.30 (1H, brs).

5 元素分析 : $C_{18}H_{15}FN_3O_4(H_2O)_{0.5}$ として

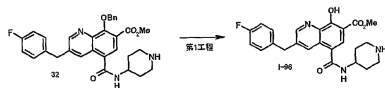
計算値 (%) : C, 60.34; H, 5.06; F, 3.67; N, 10.83.

分析値 (%) : C, 60.77; H, 5.03; F, 3.69; N, 10.90.

実施例 16

10 I-96

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-4-イルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



第 1 工程

15 化合物 32 (250 mg, 0.45 mmol)を用い、実施例 12 の第 2 工程の方法に準じて反応および晶析を行った後、エタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-96 (127 mg, 0.27 mmol)を淡黄色結晶として 61%の収率で得た。

融点 : 232-233 °C 再結晶溶媒 : エタノール

NMR (Acetone- d_6) δ : 1.80-2.35 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 4.12 (3H, s), 4.25-4.37 (1H, m), 4.62 (2H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.52 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

元素分析 : $C_{18}H_{14}FN_3O_4(H_2O)_{0.5}$ として

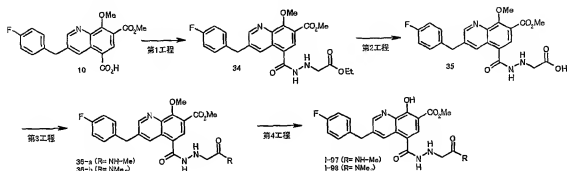
計算値 (%) : C, 64.56; H, 5.64; F, 4.26; N, 9.41.

25 分析値 (%) : C, 64.15; H, 5.49; F, 4.08; N, 9.31.

実施例 17

I-97

3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(N'-メチルカルバモイルメチル-ヒドラジノカルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



5

第 1 工程

化合物 10 (1.0 g, 2.71 mmol) と、エチルヒドラジノアセテート塩酸塩 (461 mg, 2.98 mmol) を用い、実施例 2 の第 1 工程の方法に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 34 の粗生成物 (3.48 g) を得た。

10

第 2 工程

化合物 34 の粗生成物 (3.48 g) の 1,4-ジオキサン溶液 (20 ml) に、2 規定の塩酸 (10 ml) を加え、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、2 回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物 35 (690 mg, 1.56 mmol) を無色結晶として 58% の収率で得た。

15

第 3 工程

化合物 35 (230 mg, 0.52 mmol) を用い、実施例 2 の第 1 工程の方法に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 36-a (128 mg, 0.28 mmol) を無色結晶として 54% の収率で得た。

20

第 4 工程

化合物 36-a (123 mg, 0.27 mmol) を用い、実施例 2 の第 2 工程の方法に準じ

て反応および晶析を行った後、90%メタノール水から再結晶することによって、標題化合物 I-97 (71 mg, 0.16 mmol) を無色結晶として 59%の収率で得た。

融点 : 168-170 °C 再結晶溶媒 : 90%メタノール水

5 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.65 (3H, d, $J=4.5$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.58 (1H, brs), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 8.55 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.03 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{11}FN_4O_5(H_2O)_{1.6}$ として

計算値 (%) : C, 57.64; H, 5.06; F, 4.14; N, 12.22.

10 分析値 (%) : C, 57.45; H, 4.93; F, 4.00; N, 11.48.

実施例 17 に準じて、標題化合物 I-98 を合成した。

I-98 5-(N'-ジメチルカルバモイルメチル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオ
15 ロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 170-172 °C 再結晶溶媒 : 90%メタノール水

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.87 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.41 (1H, brs), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.04 (1H, brs).

20 元素分析 : $C_{21}H_{13}FN_4O_5(H_2O)_{0.4}$ として

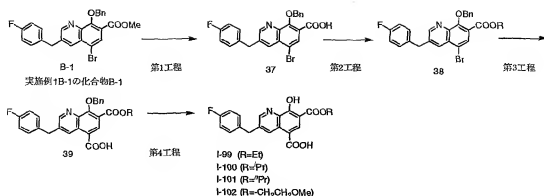
計算値 (%) : C, 59.61; H, 5.22; F, 4.10; N, 12.09.

分析値 (%) : C, 59.67; H, 4.96; F, 4.12; N, 11.47.

実施例 18

25 I-99

3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-5,7-ジカルボン酸 7-エチルエ
テル



第 1 工程

実施例 1B-1 の化合物 B-1 (5.47g, 11.39mmol) をテトラヒドロフラン (27 ml) 及
 びメタノール (27 ml) に溶解し、窒素気流中、室温攪拌下、2 規定水酸化ナトリウ
 ム (6.85 ml) を加え入れ、100°C 油浴中で攪拌還流を行う。15 分後、反応液に 2
 規定塩酸 (7.93 ml) を加え更に水 (540 ml) を加え入れ、氷冷攪拌を 30 分行ってか
 ら、析出結晶をろ取り水洗後得られた結晶をクロロフォルム溶解し (100 ml) 水洗
 1 回行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し化合物 37 (5.428g, 100%) を肌色
 結晶として得た。融点 : 155-156 °C

第 2 工程

第 1 工程で得られた化合物 37 (466mg, 1.0mmol) ををジクロロメタン (12 ml) に
 溶解し窒素気流中、氷冷攪拌下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ
 ル)-カルボジイミド塩酸 (230mg, 1.2mmol) 続いてハイドロキシベンズトリア
 ザール (162mg, 1.2mmol) を加え室温攪拌を行った。2 時間後、エタノール (7.7ml,
 136mmol) 及びトリエチルアミン (0.17ml, 1.2mmol) を加え入れ 70°C 油浴中で攪拌
 還流を行った。2 時間後、反応液を減圧留去し残渣に氷水 (30 ml) を加え少量のジ
 エチルエーテルを加え結晶化させた後、氷冷攪拌を行い 30 分後、析出結晶をろ
 取し水洗して化合物 38 (473mg, 95.7%) を肌色結晶として得た。

融点 : 81(湿潤)-92-93°C

第 3 工程

- 第 2 工程で得られた化合物 38 (467mg, 0.945mmol)、酢酸パラジウム(II)(43mg, 0.189mmol)及び 1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (98mg, 0.236mmol) にジメチルスルホキシド (4.5 ml) と水 (1.13ml, 62.7mmol) 続いてトリ
5 エチルアミン (1.32ml, 9.46mmol) を加え、反応コルベン内を 3 回脱気後一酸化炭素置換し一酸化炭素存在下、70℃油浴中で加熱攪拌した。19 時間後、反応混合物に室温攪拌下、10%クエン酸(9ml)及び酢酸エチルエステル(10ml)を加え入れ、
30 分攪拌後桐山ロート内セライト上でろ過し酢酸エチルエステルで洗浄し分液
10 ロートに移し更に水(10ml)を追加し酢酸エチルエステルで 2 回抽出し 10%クエン酸(6 ml)と水で洗浄後水洗 1 回を行い硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し化合物 3 の粗生成物(343mg, 79%)を得た。得られた粗生成物(343mg)をシリカゲルクロマト(Kiesel gel 60, 70-230 mesh, 10g)(クロロホルム-メタノール: 98: 2 溶出)を行い、テトラヒドロフラン-メタノールで再結晶し化合物 39 (118mg, 27.2%)を無色結晶として得た。融点: 195-196 °C

15

第 4 工程

- ヨウ化ナトリウム(300mg, 2.0mmol)にアセトニトリル(5 ml)を加え溶解し窒素
気流中、氷冷攪拌下、トリメチルシリルクロライド(0.254ml, 2.0mmol)を一時に
15 加え、その後 10 分室温攪拌してから、再び氷冷攪拌下、炭酸水素ナトリウム
(168mg, 2.0mmol)を加え 10 分室温攪拌後、第 3 工程で得られた化合物 39 (R = Et)(115mg, 0.250mmol)を結晶のまま一時に加え入れ、アセトニトリル(4 ml)で洗
い入れ攪拌を行った。6 時間後、100℃油浴中で攪拌還流を 10 時間行なった後、
20 冷却してから反応混合物に室温攪拌下、10%酸性亜硫酸ナトリウム(11 ml)と水
(10ml)を加え、50 分後析出している結晶をろ取し、化合物 4 の粗生成物(54mg, 58.7%)を得た。得られた粗生成物(54 mg)をテトラヒドロフラン及びメタノールより再結晶を行い、表題化合物 I-99 (45mg, 48.9%)を得た。

25

融点: 238 - 239 °C 再結晶溶媒: テトラヒドロフラン-メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, t, J=7.2Hz), 4.25 (2H, s), 4.39 (2H, q, J=7.2hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.25

(1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{20}H_{16}FNO_6$ として

計算値 (%) : C, 65.04; H, 4.37; F, 5.14; N, 3.79.

分析値 (%) : C, 64.97; H, 4.57; F, 4.80; N, 3.72

5

尚、化合物 I-100 から I-102 も化合物 I-99 と同様に第 1 工程で得た化合物 37 より合成を実施した。以下に物性のみを記す。

10 I-100 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-5,7-ジカルボン酸 7-イソ
プロピルエステル

融点 : 249 - 251 °C(dec) 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.38 (6H, d, J=6Hz), 4.25 (2H, s), 5.24 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.59 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.24 (1H, d, J=2.1 Hz).

15 元素分析 : $C_{21}H_{18}FNO_5$ として

計算値 (%) : C, 65.18; H, 4.797; F, 4.91; N, 3.62.

分析値 (%) : C, 65.01; H, 4.73; F, 4.72; N, 3.63.

20 I-101 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-5,7-ジカルボン酸 7-プロ
ピルエステル

融点 : 249 - 251 °C(dec) 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.38 (6H, d, J=6 Hz), 4.25 (2H, s), 5.24 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.59 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.24 (1H, d, J=2.1 Hz).

25 元素分析 : $C_{21}H_{18}FNO_5$ として

計算値 (%) : C, 65.18; H, 4.797; F, 4.91; N, 3.62.

分析値 (%) : C, 65.01; H, 4.73; F, 4.72; N, 3.63.

30 I-102 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-5,7-ジカルボン酸 7-(2-
メトキシ-エチル) エステル

融点 : 234 - 235 °C(dec) 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ : 3.47 (3H, s), 3.80-3.83(2H, m), 4.20 (2H, s), 4.60-4.63(2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.32 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析: C₂₁H₁₈FNO₆として

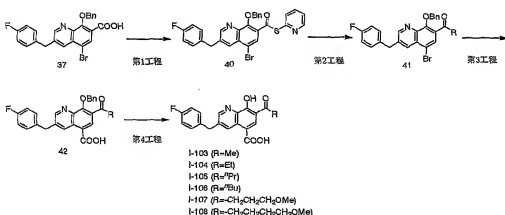
5 計算値 (%): C, 63.16; H, 4.54; F, 4.76; N, 3.51.

分析値 (%): C, 62.98; H, 4.59; F, 4.61; N, 3.52.

実施例 19

I-103

10 7-アセチル-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-5-カルボン酸



第 1 工程

化合物 37 (3.264g, 7mmol)及び 2, 2-ジビリジリジススルフィド (1.848g, 8.39mmol)にテトラヒドロフラン (50 ml)を加え溶解し、窒素気流中、室温攪拌
 15 下、トリ-*n*-ブチルホスフィン (2.1 ml, 8.43mmol)を一時に加え入れ、そのまま攪拌した。1時間後、反応液を減圧留去し残渣 (6.9g)をローバーカラム B でシリカゲルクロマト (トルエン-アセトン: 49:1)を行い、化合物 40 (3.703g, 94.6%)を黄色粘性オイルとして得た。

20 第 2 工程

化合物 40 (505mg, 0.903mmol)をテトラヒドロフラン (9 ml)を加え溶解し、窒

素気流中、ドライアイス-アセトン冷却し (-70℃)、滴下ロートよりメチルマグネシウムブロマイド-テトラヒドロフラン溶液 (1Mol)(0.95 ml, 0.95mmol)を10分で滴下し冷却攪拌を続けた。1時間後、メチルマグネシウムブロマイド-テトラヒドロフラン溶液 (1Mol)(0.81 ml, 0.81mmol)を追加し更に1時間反応した。飽和塩化アンモニウム (10 ml)を加え室温攪拌後、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で1回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。残渣(516 mg)をローバーカラムBを用いカラムクロマト (*n*-ヘキサン:アセトン=9:1, v/v)を行い、化合物41 (363mg, 86.6%)を無色結晶として得た。融点: 87-88 °C

10 第3工程

化合物41 (360mg, 0.775mmol), 酢酸パラジウム(II)(35mg, 0.155mmol)及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (80mg, 0.194mmol)にジメチルスルホキシド (7 ml)と水 (1.75ml, 96.9mmol)続いてトリエチルアミン (1.08ml, 7.75mmol)を加え、反応コルベン内を3回脱気後一酸化炭素置換し一酸化炭素存在下、70℃油浴中で加熱攪拌した。24時間後、反応混合物に酢酸エチル(12 ml)を加え氷冷攪拌下、10%クエン酸 (8 ml)を加え室温攪拌を30分行った後、桐山ロート内セライト上でろ過し酢酸エチル及び水で洗浄した。ろ洗液を分液ロートに移し更に酢酸エチル及び水を追加し抽出後、10%クエン酸で洗浄し水洗を行ってから硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン-メタノールで再結晶し化合物42 (239mg, 71.8%)をウグイス色結晶として得た。融点: 186 - 190 °C

第4工程

化合物42 (238mg, 0.554mmol)をジオキサン (29 ml)に溶解し、10%パラジウム-カーボン (48 mg)-水(2 ml)懸濁液を加え入れ、常圧で接触還元を行った。2.5時間後、還元液にテトラヒドロフランを加え析出物を溶解し桐山ロート内セライト上でろ過し、減圧留去した。得られた結晶 (184 mg)をテトラヒドロフラン-メタノールで再結晶し、表題化合物I-103 (159mg, 84.6%)を黄色結晶として得た。

融点 : 239 - 242 °C 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.73 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.26 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

元素分析 : $C_{19}H_{14}FNO_4 \cdot 0.2H_2O$ として

5 計算値 (%) : C, 66.55; H, 4.23; F, 5.54; N, 4.08.

分析値 (%) : C, 66.53; H, 4.09; F, 5.15; N, 4.09.

尚、化合物 I-104 から I-108 も化合物 I-103 と同様に第 1 工程で得た化合物 40 より合成を実施した。以下に物性のみを記す。

10

I-104 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-プロピオニル-キノリン-5-カルボン酸

融点 : 235 - 237 °C 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

15 NMR (DMSO- d_6) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.26 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

元素分析 : $C_{20}H_{16}FNO_4 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 66.96; H, 4.66; F, 5.30; N, 3.90.

分析値 (%) : C, 67.03; H, 4.57; F, 4.93; N, 3.95.

20

I-105 7-ブチリル-3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-5-カルボン酸

融点 : 232 - 234 °C 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

25 NMR (DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.62-1.74 (2H, m), 3.14 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.26 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

元素分析 : $C_{21}H_{18}FNO_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 67.01; H, 5.09; F, 5.05; N, 3.72.

分析値 (%) : C, 67.01; H, 4.97; F, 4.62; N, 3.75.

30

I-106 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-ペンタノイル-キノリン-5-カル

ボン酸

融点 : 227 - 229 °C 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.91(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.33-1.424(2H, m), 1.59-1.69(2H, m), 3.17 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m),

5 8.63 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.26 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

元素分析 : $C_{22}H_{20}FNO_4 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 (%) : C, 68.00; H, 5.40; F, 4.89; N, 3.60.

分析値 (%) : C, 68.01; H, 5.20; F, 4.54; N, 3.70.

10 I-107 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(4-メトキシ-ブチリル)-キノリン-5-カルボン酸

融点 : 226 - 228 °C 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

NMR ($CDCl_3$ - CD_3OD) δ : 2.06-2.14(2H, m), 3.28 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.37(3H, s), 3.54(2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.20 (2H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m),

15 8.80(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.82 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

元素分析 : $C_{22}H_{20}FNO_5 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 (%) : C, 65.31; H, 5.18; F, 4.70; N, 3.46.

分析値 (%) : C, 65.27; H, 5.35; F, 4.33; N, 3.49.

20 I-108 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(5-メトキシ-ペンタノイル)-キノリン-5-カルボン酸

融点 : 216 - 218 °C 再結晶溶媒 : テトラヒドロフラン-メタノール

NMR ($CDCl_3$ - CD_3OD) δ : 1.68-1.77(2H, m), 1.85-1.94(2H, m), 3.21 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 3.35(3H, s), 3.47(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.19 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m),

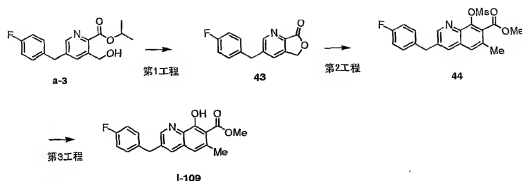
25 7.18-7.23 (2H, m), 8.78(1H, s), 8.80 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.32 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

FABMS : m/z 412[M+H]⁺, 823[2M+H]⁺

実施例 20

I-109

30 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-6-メチルキノリン-7-カルボン酸メチル



第 1 工程

実施例 A-1 の化合物 a-3 (15.3 g, 50.4 mmol) をメタノール (120 ml) に溶かし水素化ナトリウム (60%) (100 mg, 2.50 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。0°C に冷却した後析出した沈殿を濾取し化合物 43 (11.9 g, 48.9 mmol) を無色結晶として 97% の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ: 4.12(2H, s), 5.32(2H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.13-7.18(2H, m), 7.60(1H, d, J=1.8Hz), 8.77(1H, d, J=1.8Hz)。

第 2 工程

1.0M リチウムヘキサメチルジシラジド、テトラヒドロフラン溶液 (2.2 ml, 2.20 mmol) を -78°C に冷却した後、上記の化合物 43 (242 mg, 1.00 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を加え同温度で 30 分間攪拌した。クロトン酸メチル (0.16 ml, 1.70 mmol) を加え、同温度で 30 分間攪拌した後に、0°C に昇温しさらに 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を精製することなくテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、0°C に冷却した後トリエチルアミン (0.45 ml, 3.20 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.16 ml, 2.10 mmol) を加え同温度で 1 時間攪拌した。さらに塩化メタンスルホニル (0.08 ml, 1.0 mmol) を加えた後室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ト

ルエン：アセトン＝10：1，v/v）で精製した。化合物 44 (125 mg, 0.250 mmol)を
25%の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ: 2.51(3H, d, J=0.9Hz), 3.71(3H, s), 4.03(3H, s), 4.14(2H, s),
6.99-7.07(2H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.51(1H, s), 7.78(1H, d, J=2.1Hz), 8.77(1H,
5 d, J=2.1Hz).

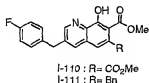
第 3 工程

上記化合物 44 (120 mg, 0.240 mmol)をテトラヒドロフラン (1.5 ml)およびメ
タノール(1.5 ml)に溶かし 28%ナトリウムメトキサイド、メタノール溶液 (0.3 ml)
10 を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液および水を
加え析出した沈殿を濾取し、粗結晶(73 mg)を得た。これをアセトン-メタノール
で再結晶し表題化合物 I-109 (38 mg, 0.117 mmol)を無色結晶として 49%の収率で
得た。

融点：111-112 °C

15 NMR (CDCl₃) δ: 2.59(3H, s), 4.02(3H, s), 4.13(2H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.14-
7.20(2H, m), 7.68(1H, s), 8.72(1H, d, J=2.0Hz).

同様の方法で以下の化合物を得た。



20

化合物 I-110 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-6,7-ジカルボン酸
ジメチル

融点：128-129 °C

NMR (CDCl₃) δ: 3.93(3H, s), 4.00(3H, s), 4.18(2H, s), 7.69-7.07(2H, m), 7.14-
25 7.21(2H, m), 7.71(1H, s), 7.88(1H, d, J=2.1Hz), 8.82(1H, d, J=2.1Hz).

化合物 I-111 6-(ベンジル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボ
ボン酸メチル

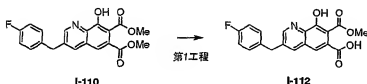
融点: 83-84 °C

NMR (CDCl₃) δ: 3.82(3H, s), 4.13(2H, s), 4.31(2H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.08-
5 7.13(2H, m), 7.14-7.23(3H, m), 7.24-7.30(2H, m), 7.71(1H, d, J=2.1Hz), 8.72(1H,
d, J=2.1Hz).

実施例 21

I-112

10 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-6-メトキシカルボニルキノリン-7-カルボ
ン酸メチル



第 1 工程

15 上記の化合物 I-110 (200 mg, 0.541 mmol)をジメチルスルホキシド(10 ml)に溶
かし、1 規定水酸化リチウム溶液(2.1 ml, 2.10 mmol)を加え室温で 2 日間攪拌し
た。反応液に 0.5M クエン酸水溶液および水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出
液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し粗結晶(207 mg)を得た。メタノールより
結晶化し表題化合物 I-112 (26 mg)を得、母液残渣を酢酸エチルで結晶化し得られ
20 た結晶を再度酢酸エチルで再結晶し表題化合物 I-112 (54 mg)を得た。合わせて表
題化合物 I-112 (80 mg, 0.225 mmol)を収率 42%で得た。

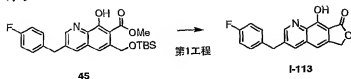
融点: 215-220°C

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.78(3H, s), 4.21(2H, s), 7.11-7.19(2H, m), 7.33-7.40(2H,
m), 7.99(1H, s), 8.34(1H, d, J=1.8Hz), 8.93(1H, d, J=1.8Hz), 10.59(1H, br s),
25 13.31(1H, br s).

実施例 22

I-113

3-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロシクロペンタ[g]キノリン-8-オン



5

第 1 工程

実施例 20 の方法に準じて合成した化合物 45 (82 mg, 0.180 mmol) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶かし 0°C に冷却した後、1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム、テトラヒドロフラン溶液 (0.37 ml, 0.370 mmol) を加え同温度で 1 時間攪拌した後室温で一晩放置した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液と水を加え、析出した結晶を濾取し粗結晶 (34 mg) を得た。これをアセトン-メタノールで再結晶し表題化合物 I-113 (22 mg, 0.0711 mmol) を収率 40% で得た。

融点：195-197°C
 NMR (CDCl₃) δ: 4.19(2H, s), 5.42(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.16-7.24(8H, m), 7.89(1H, s), 8.76(1H, d, J=2.1Hz).

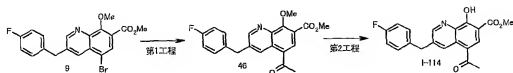
15

実施例 23

I-114

5-アセチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

20



第 1 工程

実施例 1 の第 1 工程より得られた化合物 9 (200 mg, 0.495 mmol) およびテトラ

- キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(17 mg, 0.015 mmol)のトルエン(3.5 ml)懸濁液に、室温でトリブチル(1-エトキシビニル)すず (0.335 ml, 0.992 mmol)を1時間還流した。反応液を濃縮して得られた残渣に、THF(2 ml)および10%塩酸(1 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。これに酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過により除去した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物46 (141 mg, 0.384 mmol)を黄色油状物として77%の収率で得た。

10

第2工程

- 化合物46 (140 mg, 0.381 mmol)を用い、実施例9の第3工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-114の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-114 (89 mg, 0.252 mmol)を淡黄色結晶として66%の収率で得た。

15

融点: 166-168 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.66 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.19 (1H, d, J=2.1 Hz).

- 20 元素分析: C
- ₁₈
- H
- ₁₁
- FN
- ₃
- O
- ₄
- として

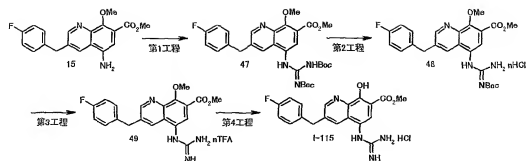
計算値 (%): C, 67.98; H, 4.56; F, 5.38; N, 3.96.

分析値 (%): C, 67.57; H, 4.45; F, 5.11; N, 3.87.

実施例24

- 25 化合物I-115

3-(4-フルオロベンジル)-5-グアニジノ-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル塩酸塩



第 1 工程

実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (500 mg, 1.47 mmol) の DMF (6 ml) 溶液に、1,3-ジ-tert-ブトキシカルボニル-2-チオ尿素(447 mg, 1.62 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (310 mg, 1.62 mmol) を順次加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水 (24 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 47 (492 mg, 0.865 mmol) を無色油状物として 59%の収率で得た。

第 2 工程

化合物 47 (490 mg, 0.862 mmol) の 4N HCl 酢酸エチル (12 ml) 溶液を、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することにより、化合物 48 の粗生成物 (422 mg) を結晶性残渣として得た。

第 3 工程

化合物 48 (388 mg) のトリフルオロ酢酸 (4 ml) 溶液を、室温で 4 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去することにより、化合物 49 の粗生成物 (690 mg) を赤色油状物として得た。

第 4 工程

化合物 49 (粗 690 mg) を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことに

より、標題化合物 I-115 の粗生成物を得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-115 (154 mg, 0.380 mmol) を無色結晶として得た。

融点 : 261.5-262.5 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.39 (3H, brs), 7.74 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.71 (1H, s).

元素分析 : $C_{11}H_{17}FN_4O_3 \cdot HCl$ として

計算値 (%) : C, 56.37; H, 4.48; Cl, 8.76; F, 4.69; N, 13.84.

分析値 (%) : C, 54.71; H, 4.57; Cl, 8.55; F, 4.42; N, 13.19.

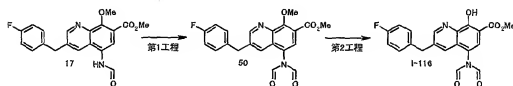
10

実施例 25

I-116

3-(4-フルオロベンジル)-5-ジホルミルアミノ-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

15



第 1 工程

実施例 6 の第 1 工程より得られた化合物 17 (150 mg, 0.407mmol)を用い、実施例 6 の第 1 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 50 の粗生成物を得た。これをジイソプロピルエーテルから再結晶することによって、化合物 50 (127 mg, 0.320 mmol) を無色結晶として 79%の収率で得た。

20

第 2 工程

化合物 50 (125 mg, 0.315 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-116 の粗生成物を得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-116 (28.5 mg, 0.075 mmol) を無色結晶と

25

して 24%の収率で得た。

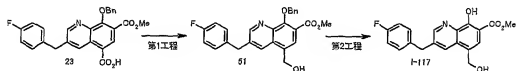
融点：243-245 °C 再結晶溶媒：メタノール

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.90 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.31 (2H, s).

実施例 26

I-117

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルキノリン-7-カルボ
ン酸メチルエステル



第 1 工程

実施例 11 の第 1 工程より得られた化合物 23 (1.300 g, 2.918 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (710 mg, 4.38 mmol) を加え、50°C で 15 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水素化ほう素ナトリウム (113 mg, 2.99 mmol) の水溶液 (10 ml) を 30 分かけて徐々に加え、15 分間攪拌した。反応液に、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出 (50 ml × 2) した。抽出液を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 51 (1.085 g, 2.515 mmol) を無色結晶として 86.2% の収率で得た。

第 2 工程

10% パラジウム-炭素 (10 mg) の酢酸エチル (2 ml) 懸濁液に、氷冷下、化合物 51 (100 mg, 0.232 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液を加え、1 気圧の水素雰囲気下、

室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、セライトで濾過後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物を30%アセトニトリル水から再結晶することによって、標題化合物 I-117 (53.5 mg, 0.157 mmol) を淡黄緑色結晶として68%の収率で得た。

- 5 融点 : 142-143 °C 再結晶溶媒 : 30%アセトニトリル水
NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.81 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 5.30 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 7.11-7.17 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.13 (1H, brs).

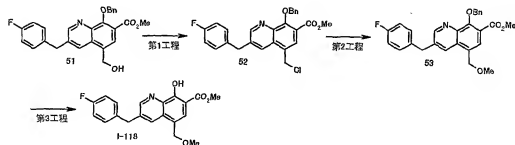
元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_2O_4$ として

- 10 計算値 (%) : C, 66.86; H, 4.72; F, 5.57; N, 4.10.
分析値 (%) : C, 65.83; H, 4.79; F, 5.22; N, 3.94.

実施例 27

I-118

- 15 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メトキシメチルキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第1工程

- 20 シアン化カリウム (90 mg, 1.38 mmol)および 18-クラウン-6 (18 mg, 0.068 mmol)のアセトニトリル(3 ml)溶液に、氷冷下、化合物 51 (148 mg, 0.343 mmol) およびトリ-*n*-ブチルホスフィン(0.188 ml, 0.76 mmol)のアセトニトリル(3 ml)溶液、次いで四塩化炭素(0.074 ml, 0.76 mmol)のアセトニトリル(2 ml)溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に10%くえん酸水溶液を加えた後、酢酸エチ

ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 52 (82 mg, 0.183 mmol) を無色結晶として 53% の収率で得た。

第 2 工程

化合物 52 (82 mg, 0.183 mmol) のメタノール (4 ml) 懸濁液に、氷冷下、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (212 mg, 1.10 mmol) を加え、60°C で 2 時間攪拌した。反応液を 10% ぐえん酸水溶液 (50 ml) に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 53 (46 mg, 0.103 mmol) を無色油状物として 56% の収率で得た。

第 3 工程

化合物 53 (46 mg, 0.103 mmol) を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-118 (24 mg, 0.068 mmol) を淡黄緑色結晶として 66% の収率で得た。

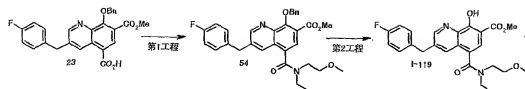
融点 : 110-111 °C 再結晶溶媒 : 30% アセトニトリル水

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.28 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.23 (1H, brs).

実施例 28

I-119

5-(エチル-2-メトキシエチルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

実施例 11 の第 1 工程より得られた化合物 23 (90 mg, 0.202 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を行った。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
 5 溶媒を減圧下留去することにより、化合物 54 (98 mg, 0.185 mmol) を黄色油状物として 91%の収率で得た。

第 2 工程

10 化合物 54 (97 mg, 0.183 mmol)を用いて、実施例 27 の第 2 工程に準じて反応を行い、得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-119 (35.5 mg, 0.081 mmol) を無色結晶として 44%の収率で得た。

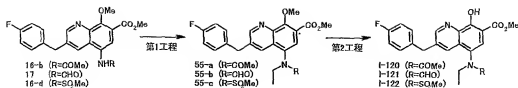
融点 : 90-91 °C 再結晶溶媒 : ジイソプロピルエーテル

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.17 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.41 (3H, s), 3.69 (4H, brs), 4.03 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.95 (1H, brs).

20 実施例 29

I-120

5-(アセチル-エチルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

水素化ナトリウム(30 mg, 0.75 mmol)の THF(5 ml)懸濁液に、氷冷下、実施例 5 の第 1 工程より得られた化合物 16-b (240 mg, 0.628 mmol)を加え、そのまま
 30 分間攪拌した。次いで、臭化エチル (0.14 ml, 1.88 mmol)を加え、室温で 2
 時間攪拌した。反応液を 10%くえん酸水溶液(50 ml)に加えた後、酢酸エチルで抽
 出した。抽出液を 2 回水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧
 下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘ
 キサン-酢酸エチル (1:1, v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、
 化合物 55-a (111 mg, 0.270 mmol)を淡黄色結晶として 43%の収率で得た。

また、これに準じて反応および精製を行い、化合物 55-b、55-c を得た。実施例 6 の第 1 工程より得られた化合物 17 (300 mg, 0.814 mmol)から、化合物 55-b (123 mg, 0.310 mmol)を黄色油状物として収率 38%で得た。実施例 5 の第 1 工程より得られた化合物 16-d (270 mg, 0.645 mmol)から、化合物 55-c (176 mg, 0.394 mmol)を黄色結晶として収率 61%で得た。

第 2 工程

化合物 55-a (111 mg, 0.270 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-120 の粗生成物を得た。これを 90%メタノール水から再結晶することによって、標題化合物 I-120 (31.5 mg, 0.079 mmol)を無色結晶として 29%の収率で得た。

融点 : 177-178 °C 再結晶溶媒 : 90%メタノール水

NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (3H, s), 3.40 (2H, m, J=7.2 Hz), 4.05 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.98 (1H, brs).

化合物 55-b (123 mg, 0.310 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-121 (92 mg, 0.241 mmol) を黄褐色結晶として 78%の収率で得た。

I-121 5-(エチルホルミルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

融点 : 90-91 °C 再結晶溶媒 : 30%アセトニトリル水

NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.39-3.66 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.17 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.98 (1H, brs).

10 元素分析 : C₂₁H₁₃FN₃O₄ H₂O として

計算値 (%) : C, 62.99; H, 5.29; F, 4.74; N, 7.00.

分析値 (%) : C, 63.73; H, 5.23; F, 4.77; N, 6.97.

化合物 55-c (174 mg, 0.390 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-122 の粗生成物を得た。これをメタノール-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-122 (28 mg, 0.065 mmol) を無色結晶として 17%の収率で得た。

I-122 5-(エチルメタンスルホニルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

20 融点 : 149-150 °C 再結晶溶媒 : メタノール-エチルエーテル

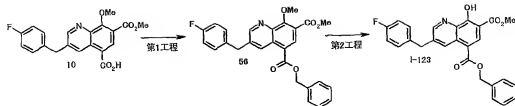
NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.99 (3H, s), 3.63-3.70 (1H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.88 (1H, brs).

25

実施例 30

I-123

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 7-メチルエステル



第 1 工程

2M トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液(0.609 ml, 1.22mmol)を
 5 THF(4 ml)で希釈し、-20℃に冷却した。これに、実施例 1 の第 2 工程より得られ
 た化合物 10 (300 mg, 0.812 mmol)の塩化チオニル(5 ml)溶液を 1.5 時間還流し
 た後、減圧下留去して得られた残渣の THF(8 ml)溶液を、-10℃以下で徐々に加え
 た。そのまま 1.5 時間攪拌した後、反応液を氷冷下、10%炭酸水素ナトリウム水溶
 10 液(36 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10%炭酸水素ナトリウム水溶
 液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留
 去して得られた残渣に、ベンジルアルコール(5 ml)および 2,4,6-コリジン(2.5
 ml)を加え、150℃で 20 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、10%くえん酸水
 15 溶液(50 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10%くえん酸水溶液、10%
 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 20 ィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v)で溶出して得られた目的物の
 分画を減圧下濃縮し、化合物 56 (128 mg, 0.279 mmol)を黄色油状物として 34%
 の収率で得た。

第 2 工程

化合物 56 (128 mg, 0.279 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応お
 よび晶析を行うことにより、標題化合物 I-123 (81.5 mg, 0.183 mmol)を無色結
 晶として 66%の収率で得た。

融点 : 131-133 °C 再結晶溶媒 : 30%アセトニトリル水

25 NMR (CDCl₃) δ: 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.96-7.02 (2H,
 m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.37-7.49 (5H, m), 8.79 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=2.1

Hz), 9.27 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{14}H_{11}FNO_4$ として

計算値 (%) : C, 70.11; H, 4.53; F, 4.27; N, 3.14.

分析値 (%) : C, 69.62; H, 4.46; F, 4.23; N, 3.23.

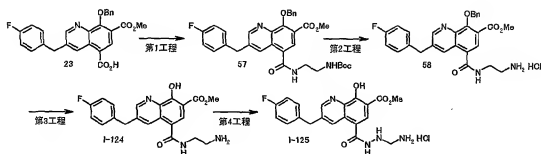
5

実施例 31

I-124

5-(2-アミノエチルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

10



第 1 工程

実施例 11 の第 1 工程より得られた化合物 23 (300 mg, 0.674 mmol) を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を行った。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 57 (306 mg, 0.521 mmol) を無色結晶として 77% の収率で得た。

20

第 2 工程

化合物 57 (248 mg, 0.422 mmol) の 4N HCl 酢酸エチル溶液 (4 ml) 溶液を、室温で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去することにより、化合物 58 の粗生成物 (237 mg) を結晶性残渣として得た。

第3工程

化合物 58 (237 mg)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-124 (82 mg) を黄色結晶として得た。

- 5 融点 : 229-230 °C 再結晶溶媒 : 30%アセトニトリル水

NMR (DMSO- d_6 + DCl) δ : 3.03 (2H, brs), 3.57 (2H, brs), 3.96 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.35 (1H, brs), 8.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.00 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

10 第4工程

I-125 5-(2-アミノエチルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

化合物 I-124 (82 mg, 0.206 mmol) の酢酸エチル(2 ml) 懸濁液に、室温下、4N HCl 酢酸エチル溶液(0.5 ml)溶液を加え、そのまま 15 分間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、標題化合物 I-125 (88 mg) を褐色結晶として得た。

- 15 融点 : 225-227 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.99-3.05 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.96 (2H, brs), 8.19 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.74 (1H, brs), 8.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

- 20 元素分析 : $C_{17}H_{10}FN_3O_4 \cdot 1.5H_2O \cdot 1.5HCl$ として

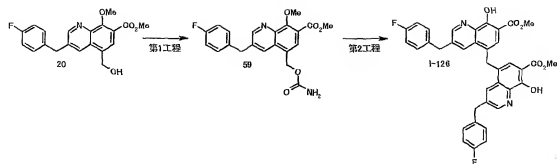
計算値 (%) : C, 52.64; H, 5.15; Cl, 11.10; F, 3.97; N, 8.77

分析値 (%) : C, 49.12; H, 5.10; Cl, 11.03; F, 3.30; N, 8.05.

25 実施例 32

I-126

ビス[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシカルボニルキノリン-5-イル]メタン



第 1 工程

実施例 9 の第 1 工程より得られた化合物 20 (200 mg, 0.563 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、 -78°C で、トリクロロアセチルイソシアネート (0.101 ml, 0.847 mmol) を加え、徐々に昇温しながら 15 分間攪拌した。次いで、 0°C で、水 (0.6 ml) およびトリエチルアミン (0.3 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 59 (172 mg, 0.432 mmol) を無色結晶として 77% の収率で得た。

第 2 工程

化合物 59 (170 mg, 0.427 mmol) を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 I-126 の粗生成物を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、化合物 I-126 (84 mg, 0.132 mmol) を黄褐色結晶として 31% の収率で得た。

融点 : $244\text{--}245^{\circ}\text{C}$ 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

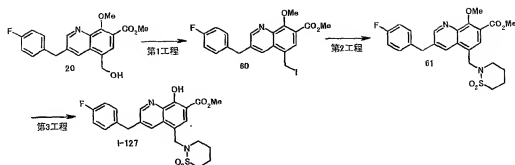
NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.80 (6H, s), 4.14 (4H, s), 4.64 (2H, s), 6.95-7.01 (4H, m), 7.18-7.22 (4H, m), 7.42 (2H, s), 8.26 (2H, s), 8.89 (2H, s), 11.13 (2H, brs).

実施例 33

I-127

5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)メチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒ

ドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

- 5 実施例 9 の第 1 工程より得られた化合物 20 (1.000 g, 2.814 mmol)および、
 う化ナトリウム(2.11 g, 14.1 mmol)のアセトニトリル(40 ml)懸濁液に、氷冷下、
 塩化トリメチルシラン(1.79 ml, 14.1 mmol)を加えて、室温まで昇温しながら 30
 分間攪拌した。さらに 50℃で 30 分間攪拌した。室温まで冷却し、10%亜硫酸水素
 ナトリウム溶液(40 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロ
 10 マトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v)で溶出して得られ
 た目的物の分画を減圧下濃縮し、エーテルで洗浄することにより、化合物 60 (977
 mg, 2.100 mmol) を無色結晶として 74.6%の収率で得た。

第 2 工程

- 15 文献 (WO02/80980) 記載の方法に準じて合成した 1,1-ジオキシド-1,2-チアジ
 ナン (52 mg, 0.38 mmol)を、水素化ナトリウム(15 mg, 0.38 mmol)の THF(5 ml)
 懸濁液に、氷冷下で加え、そのまま 15 分間攪拌した。次いで、化合物 60 (150 mg,
 0.322 mmol)を加え、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。さらに 50℃で 1.5
 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、10%くえん酸水溶液(15 ml)に加えた後、
 20 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
 溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
 した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減
 圧下濃縮し、化合物 61 (141 mg, 0.298 mmol) を無色結晶として 93%の収率で得
 た。

第3工程

化合物 61 (127 mg, 0.269 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 I-127 の粗生成物を得た。これをクロロホルム-エチルエーテルから再結晶することによって、化合物 I-127 (73 mg, 0.159 mmol) を黄色結晶として 59%の収率で得た。

融点：159-161 °C 再結晶溶媒：クロロホルム-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.43-1.54 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.11 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.03 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析：C₁₃H₁₃FN₂O₅S として

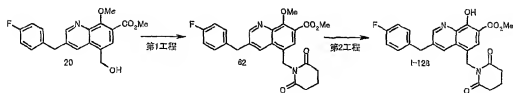
計算値 (%)：C, 60.25; H, 5.06; F, 4.14; N, 6.11; S, 6.99.

分析値 (%)：C, 60.33; H, 4.94; F, 4.28; N, 5.95; S, 6.61.

実施例 34

I-128

5-(2,6-ジオキソピペリジン-1-イル)メチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第1工程

実施例 9 の第 1 工程より得られた化合物 20 (140 mg, 0.394 mmol)およびピペリジン-2,6-ジオン(53.5 mg, 0.473 mmol)の THF(5 ml)溶液に、氷冷下、トリ-n-ブチルホスフィン(0.147 ml, 0.590 mmol)およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.116 ml, 0.589 mmol)を加えて、室温まで昇温しながら 1 時間撹拌し

た。反応液に酢酸エチルを加え、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。トルエン-酢酸エチル(1:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 62 (92 mg, 0.204 mmol) を無色結晶として 52%の収率で得た。

5

第 2 工程

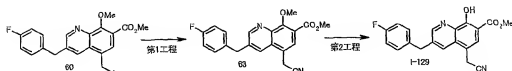
化合物 62 (138 mg, 0.306 mmol)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-314 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、酢酸エチルおよびエチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-128 (21 mg, 0.048 mmol) を無色結晶として 16%の収率で得た。

15 融点 : 154-156 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル
NMR (CDCl₃) δ : 1.89 (2H, quintet, J=6.6 Hz), 2.66 (4H, t, J=6.6 Hz), 4.01 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.79 (1H, brs).

20 実施例 35

I-129

5-シアノメチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



25

第 1 工程

化合物 60 (656 mg, 1.41 mmol)の DMF(10 ml) 溶液に、氷冷下、シアン化カリ

ウム (184 mg, 2.83 mmol)を加え、室温まで昇温しながら1時間撹拌した。次いで、反応液に水(40 ml)を加え、そのまま1時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 63 (326 mg, 0.895 mmol) を無色結晶として 64%の収率で得た。

第2工程

化合物 63 (120 mg, 0.329 mmol)を用い、実施例2の第2工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-129 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、酢酸エチルおよびエチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-129 (66 mg, 0.188 mmol) を無色結晶として 57%の収率で得た。

融点 : 173-175 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.22 (2H, s), 7.01-7.06 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.96 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : C₁₅H₁₁FN₂O₃として

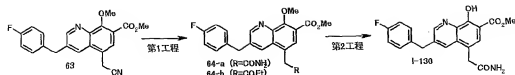
計算値 (%) : C, 68.57; H, 4.32; F, 5.42; N, 8.00.

分析値 (%) : C, 68.46; H, 4.02; F, 5.35; N, 7.98.

実施例 36

I-130

5-カルバモイルメチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

化合物 63 (465 mg, 1.28 mmol) の 4N HCl 酢酸エチル (7 ml) 懸濁液を、氷冷下、2 時間攪拌した後、冷蔵庫内で 2 日間静置した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣に水 (35 ml) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗
 5 浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣 (512 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 64-b (412 mg, 1.00 mmol) を無色結晶として 79% の収率で得た。また、酢酸エチルで
 10 溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 64-a (85 mg, 0.222 mmol) を無色結晶として 17% の収率で得た。

第 2 工程

化合物 64-a (85 mg, 0.22 mmol) を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応を行
 15 うることにより、化合物 I-130 の粗生成物を得た。これを 85% アセトン水から再結晶することによって、化合物 I-130 (60 mg, 0.16 mmol) を無色結晶として 74% の収率で得た。

融点 : 209-211 °C 再結晶溶媒 : 85% アセトン水

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.76 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.99 (1H, brs),
 20 7.11-7.16 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.56 (1H, brs), 7.75 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.84 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.10 (1H, brs).

元素分析 : C₁₉H₁₇FN₂O₄ 0.75H₂O として

計算値 (%) : C, 62.90; H, 4.88; F, 4.97; N, 7.34.

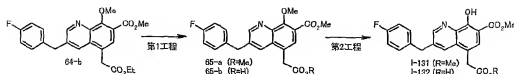
分析値 (%) : C, 63.09; H, 4.88; F, 4.79; N, 7.25.

25

実施例 37

I-131

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルメチルキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



5 第1工程

化合物 64-b (155 mg, 0.377 mmol) のメタノール (2 ml) 懸濁液に、室温下、1M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (4 ml) を加え、40℃で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2N 塩酸 (20 ml) に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 65-a (70 mg, 0.176 mmol) を無色結晶として 47% の収率で得た。

一方、化合物 64-b (128 mg, 0.311 mmol) の 1,4-ジオキサン (8 ml) 懸濁液に、室温下、2N 塩酸 (1.6 ml) を加え、1 時間還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を 2 回水洗した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回抽出した。これに 12N 塩酸を加えて中和晶析することにより、化合物 65-b (114 mg, 0.297 mmol) を無色結晶として 96% の収率で得た。

第2工程

化合物 65-a (69 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 I-131 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を 1N 塩酸および水で 2 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-131 (12 mg, 0.031 mmol) を淡黄色結晶として 18% の収率で得た。

融点 : 168-169 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 3.62 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.87 (1H, brs), 11.80 (1H, brs).

5 I-132 5-カルボキシメチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 65-b (114 mg, 0.297 mmol)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-132 の粗生成物を得た。これをアセトン-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-132 (68 mg, 0.184 mmol) を

10 無色結晶として 62%の収率で得た。

融点: 218-220 °C 再結晶溶媒: アセトン-エチルエーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.92 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.21 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.11 (1H, brs), 12.37 (1H, brs).

15 元素分析: C₂₁H₁₁FN₂O₄ 0.5H₂O として

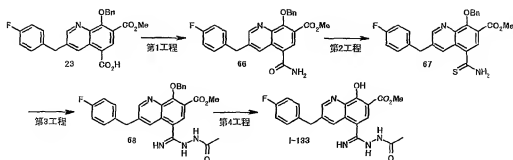
計算値 (%): C, 63.49; H, 4.53; F, 5.02; N, 3.70.

分析値 (%): C, 63.37; H, 4.35; F, 4.72; N, 3.63.

実施例 38

20 I-133

5-(N'-アセチルヒドラジノイミノメチル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

実施例 11 の第 1 工程より得られた化合物 23 (3.00 g, 6.74 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 66 (2.83 g, 6.37 mmol)を無色結晶として 94.5%の収率で得た。

5

第 2 工程

化合物 66 (2.37 g, 5.33 mmol)の THF(120 ml) 溶液に、室温下、五硫化二りん (3.56 g, 8.01 mmol) を加え、40℃で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた後、酢酸エチルを加えた。これをセライト濾過した後、濾液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3:2, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 67 (1.08 g, 2.35 mmol) を淡黄色結晶として 44.0%の収率で得た。

10
15

第 3 工程

化合物 67 (766 mg, 1.66 mmol)の塩化メチレン(15 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルオキシニウムテトラフルオロボレート(366 mg, 1.93 mmol) を加え、室温まで昇温しながら 30 分間攪拌した。再度反応液を氷冷却した後、アセトヒドラジド(247 mg, 3.33 mmol)のメタノール(1.5 ml) 溶液を加え、室温まで昇温しながら 1.5 時間攪拌した。反応液を 10%炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)に加えた後、酢酸エチルで抽出(×2)した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をエチルエーテルで洗浄することにより、化合物 68 (632 mg, 1.26 mmol) を淡黄色結晶として 75.9%の収率で得た。

20
25

第 4 工程

化合物 68 (200 mg, 0.40 mmol)を用い、実施例 1 の第 7 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 I-133 (73 mg, 0.18 mmol) を無色結晶として

45%の収率で得た。

融点：179-181 °C 再結晶溶媒：30%アセトニトリル水

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.56 (2H, s),
7.10-7.16 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H,
5 s), 9.70 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

元素分析：C₂₁H₁₇FN₄O₄ 1.5H₂Oとして

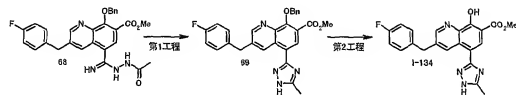
計算値(%)：C, 57.66; H, 5.07; F, 4.34; N, 12.81.

分析値(%)：C, 57.65; H, 4.94; F, 4.34; N, 12.72.

10 実施例 39

I-134

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-
3-イル)キノリン-7-カルボン酸メチルエステル



15

第 1 工程

化合物 68 (180 mg, 0.36 mmol) のジグライム (6 ml) 溶液を 160°C で 45 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、この残渣を酢酸エチル (150 ml) に溶解した。その溶液を水洗 (50 ml × 3) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、化合物 69 の粗生成物 (208 mg) を黄色油状物として得た。

20

第 2 工程

化合物 69 (粗 208 mg) を使い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-134 の粗生成物を得た。これにエチルエーテルを加えて再結

25

晶することによって、標題化合物 I-134 (84 mg, 0.214 mmol) を無色結晶として得た。

融点 : 200-202 °C 再結晶溶媒 : 1,4-ジオキサン-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 2.59 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.20 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.80 (1H, brs), 11.90 (1H, brs).

元素分析 : C₁₁H₁₁FN₁O₃ として

計算値 (%) : C, 64.28; H, 4.37; F, 4.84; N, 14.28.

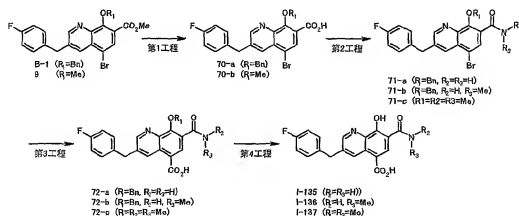
分析値 (%) : C, 62.72; H, 4.29; F, 4.63; N, 13.33.

10

実施例 40

I-135

7-カルバモイル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5-カルボン酸



15

第1工程

化合物 B-1 (1.513 g, 3.150 mmol) を用い、参考例 1 の第 8 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 70-a (1.425 g, 3.056 mmol) を無色結晶として 97.0% の収率で得た。

また、実施例 1 の第 1 工程より得られた化合物 9 (10.00 g, 24.74 mmol) の THF (50 ml)-メタノール (50 ml) 溶液に、室温下、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (14.9 ml, 29.8 mmol) を加え、20 分間還流した。室温まで冷却しながら、2N 塩酸 (16 ml, 32 mmol)

を加え、さらに水(400 ml)を加えた後、室温で2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノールおよびイソプロパノールで洗浄することにより、化合物 70-b (9.500 g, 24.35 mmol)を無色結晶として 98.4%の収率で得た。

融点 : 204-205 °C

5

第2工程

化合物 70-a (212 mg, 0.455 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 71-a (191 mg, 0.410 mmol)を無色結晶として 90%の収率で得た。

- 10 化合物 70-a (240 mg, 0.455 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 71-b (230 mg, 0.480 mmol)を無色結晶として 93%の収率で得た。

- 15 化合物 70-b (1.520 g, 3.895 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 71-c (1.558 g, 3.734 mmol)を淡黄色結晶として 95.9%の収率で得た。

第3工程

- 20 化合物 71-a (189 mg, 0.406 mmol)を用い、実施例 1 の第 2 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 72-a (108 mg, 0.251 mmol)を黄色結晶として 62%の収率で得た。

化合物 71-b (230 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例 1 の第 2 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 72-b (86 mg, 0.193 mmol)を黄色結晶として 40%の収率で得た。

- 25 化合物 71-c (1.47 g, 3.52 mmol)を用い、実施例 1 の第 2 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 72-c (1.38 g, 3.61 mmol)を淡黄色結晶として定量的に得た。

第4工程

化合物 72-a (107 mg, 0.249 mmol)を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応

を行うことにより、標題化合物 I-135 の粗生成物を得た。これを DMF-アセトンから再結晶することによって、標題化合物 I-135 (41 mg, 0.120 mmol) を黄色結晶として 49%の収率で得た。

融点 : 212-213 °C 再結晶溶媒 : DMF-アセトン

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.83 (1H, brs), 8.80 (2H, s), 8.92 (1H, brs), 9.31 (1H, s), 12.52 (1H, brs).

I-136 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メチルカルバモイルキノリン-5-カルボン酸

- 10 化合物 72-b (90 mg, 0.202 mmol)を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-136 の粗生成物を得た。これを DMF-メタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-136 (39 mg, 0.110 mmol) を黄色結晶として 55%の収率で得た。

融点 : 203-205 °C 再結晶溶媒 : DMF-メタノール

- 15 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.87 (3H, d, J=4.2 Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.64 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

- I-137 7-ジメチルカルバモイル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5-カルボン酸

化合物 72-c (186 mg, 0.486 mmol)を用い、実施例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-137 の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-137 (152 mg, 0.413 mmol) を黄色結晶として 85%の収率で得た。

- 25 融点 : 214.5-215.5 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.92 (3H, brs), 3.01 (3H, brs), 4.25 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.25 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.92 (1H, brs).

元素分析 : $C_{20}H_{17}FN_2O_4$ 0.5H $_2$ O として

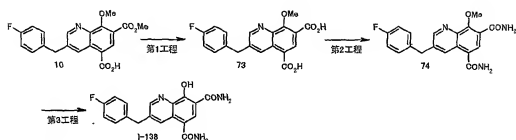
計算値 (%) : C, 63.66; H, 4.81; F, 5.03; N, 7.42.

分析値 (%) : C, 63.18; H, 4.72; F, 4.43; N, 6.88.

実施例 41

5 I-138

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸ジアミド



第 1 工程

- 10 実施例 1 の第 2 工程より得られた化合物 10 (891 mg, 2.412 mmol) を用い、参考例 1 の第 8 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物 73 (653 mg, 1.838 mmol) を灰色結晶として 76.3% の収率で得た。

第 2 工程

- 15 化合物 73 (325 mg, 0.915 mmol) を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 74 の粗生成物を得た。これをメタノール-酢酸エチルから再結晶することによって、化合物 74 (218 mg, 0.617 mmol) を無色結晶として 67% の収率で得た。

20 第 3 工程

化合物 74 (215 mg, 0.608 mmol) を用い、実施例 1 の第 7 工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-138 (174 mg, 0.513 mmol) を無色結晶として 84% の収率で得た。

融点 : 214.5-215.5 °C 再結晶溶媒 : 30%アセトニトリル水

- 25 NMR (DMSO- d_6) δ : 4.21 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.47

(1H, brs), 7.88 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.25 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 8.70 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_3$ H_2O として

計算値 (%) : C, 60.50; H, 4.51; F, 5.32; N, 11.76.

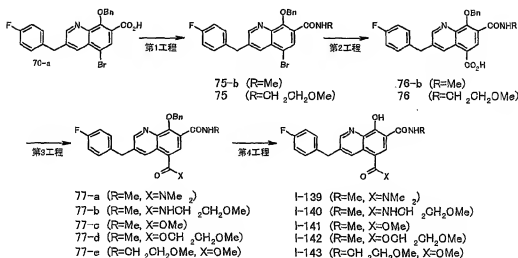
5 分析値 (%) : C, 60.00; H, 3.85; F, 4.98; N, 11.70.

実施例 42

I-139

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 5-ジメチル

10 アミド 7-メチルアミド



第 1 工程

化合物 70-a (500 mg, 1.072 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応
15 を行うことにより、化合物 75 の粗生成物 (851 mg) を黄色油状物として得た。

第 2 工程

化合物 75 (粗 851 mg)を用い、実施例 1 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 76 の粗生成物 (620 mg) を結晶性残渣として得た。

20

第 3 工程

化合物 76-b (123 mg, 0.277 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 77-a の粗生成物 (118 mg) を黄色油状物として得た。

化合物 76-b (210 mg, 0.473 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 77-b の粗生成物 (308 mg) を黄色油状物として得た。

- 5 化合物 76-b (粗 329 mg)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 77-c の粗生成物 (214 mg) を黄色油状物として得た。

- 化合物 76-b (210 mg, 0.473 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (58 mg, 0.48 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、氷冷下、2-メトキシエタノール (0.097 ml, 1.23 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
10 (127 mg, 0.662 mmol) を順次加え、室温まで昇温しながら 5 時間搅拌した。反応液に 1N 塩酸(40 ml)を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を 3 回水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 77-d (119 mg, 0.237
15 mmol) を無色油状物として 50%の収率で得た。

化合物 76 (粗 620 mg)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 77-e (69 mg, 0.14 mmol) を無色結晶として得た。

第 4 工程

- 20 化合物 77-a (粗 117 mg)を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-139 の粗生成物を得た。これを 1,4-ジオキサン-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-139 (72 mg, 0.19 mmol) を黄色結晶として得た。

融点 : 216-218 °C 再結晶溶媒 : 1,4-ジオキサン-エチルエーテル

- 25 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73 (3H, brs), 2.87 (3H, d, J=4.5 Hz), 4.05 (3H, brs), 4.21 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.94 (1H, brs).

元素分析 : C₁₇H₁₁FN₅O₃ として

計算値 (%) : C, 66.13; H, 5.29; F, 4.98; N, 11.02.

分析値 (%) : C, 65.55; H, 5.37; F, 4.95; N, 10.94.

I-140 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 5-(2-メトキシエチル)アミド 7-メチルアミド

- 5 化合物 77-b (粗 307 mg)を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-140 の粗生成物を得た。これを DMF-酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物 I-140 (105 mg, 0.255 mmol) を橙色結晶として得た。

融点 : 237-239 °C 再結晶溶媒 : DMF-酢酸エチル

- 10 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.88 (3H, d, $J=4.2$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.43-3.50 (4H, m), 4.19 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.47 (1H, brs), 8.60 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.04 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{12}FN_2O_4$ として

計算値 (%) : C, 64.22; H, 5.39; F, 4.62; N, 10.21.

- 15 分析値 (%) : C, 63.15; H, 5.08; F, 4.70; N, 10.22.

I-141 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシカルバモイルキノリン-5-カルボン酸メチルエステル

- 20 化合物 77-c (粗 214 mg)を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-141 の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-141 (5.5 mg, 0.015 mmol) を黄色結晶として得た。

融点 : 186-188 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

- 25 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.89 (3H, brs), 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, brs), 7.14-7.20 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 8.84 (2H, brs), 9.34 (2H, brs).

I-142 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシカルバモイルキノリン-5-カルボン酸 2-メトキシエチルエステル

化合物 77-d (108 mg, 0.215 mmol)を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応

を行うことにより、標題化合物 I-142 の粗生成物を得た。これを 1,4-ジオキサン-酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物 I-142 (75.8 mg, 0.184 mmol) を橙色結晶として収率 86% で得た。

融点 : 166-168 °C 再結晶溶媒 : 1,4-ジオキサン-酢酸エチル

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.89 (3H, d, $J=4.5$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.67-3.70 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.40-4.43 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 8.84 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.34 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.37 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_2O_5$ として

計算値 (%) : C, 64.07; H, 5.13; F, 4.61; N, 6.79.

- 10 分析値 (%) : C, 63.74; H, 4.96; F, 4.72; N, 6.93.

I-143 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)キノリン-5-カルボン酸メチルエステル

- 15 化合物 77-e (69 mg, 0.14 mmol) を用い、実施例 26 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-143 の粗生成物を得た。これを 1,4-ジオキサン-酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物 I-143 (39.5 mg, 0.096 mmol) を黄色結晶として収率 70% で得た。

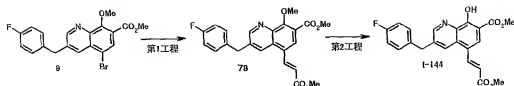
融点 : 165-167 °C 再結晶溶媒 : 1,4-ジオキサン-酢酸エチル

- 20 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.30 (3H, s), 3.48-3.56 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 8.84 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.89 (1H, s), 9.45 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.73 (1H, brs).

実施例 43

I-144

- 25 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシカルボニルビニル)キノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第1工程

実施例 1 の第 1 工程より得られた化合物 9 (2.000 g, 4.948 mmol)、酢酸パラジウム(II)(56 mg, 0.25 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(151 mg, 0.496 mmol)、トリエチルアミン(2.76 ml, 19.8 mmol)およびアクリル酸メチル(1.34 ml, 14.9 mmol)の混合物をオートクレーブ中、110℃で 24 時間攪拌した。室温まで冷却し、反応液に水(100 ml)および 2N 塩酸(30 ml)を加え、酢酸エチル(200 ml)で抽出した。抽出液を 2 回水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 78 (1.222 g, 2.985 mmol) を黄色油状物として 60.3%の収率で得た。

第2工程

化合物 78 (122 mg, 0.298 mmol)を用い、実施例 9 の第 3 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 I-144 の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-144 (73 mg, 0.185 mmol) を肌色結晶として 62%の収率で得た。

融点 : 139-141 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.20-8.27 (3H, m), 8.88 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析 : C₁₇H₁₅FN₂O₄として

計算値 (%) : C, 66.83; H, 4.59; F, 4.81; N, 3.54.

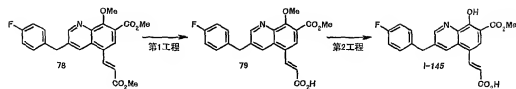
分析値 (%) : C, 66.14; H, 4.55; F, 4.60; N, 3.63.

実施例 44

I-145

5-(2-カルボキシビニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

5



第 1 工程

化合物 78 (464 mg, 1.133 mmol) の 1,4-ジオキサン (28 ml) 溶液に、室温下、2N 塩酸 (5.6 ml) を加え、1.5 時間還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回抽出した。これに 12N 塩酸を加えて中和・晶析することにより、化合物 79 (91 mg, 0.230 mmol) を無色結晶として 15% の収率で得た。

第 2 工程

15 化合物 79 (90 mg, 0.228 mmol) を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-145 の粗生成物を得た。これを 85% アセトン水から再結晶することによって、標題化合物 I-145 (56.5 mg, 0.148 mmol) を無色結晶として 65% の収率で得た。

融点：235-237 °C 再結晶溶媒：85% アセトン水

20 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.11-7.17 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 8.60 (1H, s), 8.89 (1H, s), 12.43 (1H, brs).

元素分析： $C_{17}H_{11}FNO_4$ として

計算値 (%)：C, 66.14; H, 4.23; F, 4.98; N, 3.67.

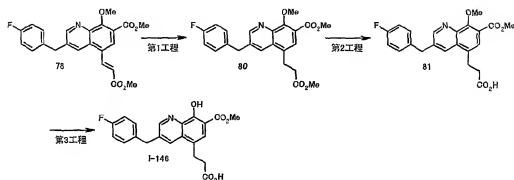
25 分析値 (%)：C, 66.41; H, 4.44; F, 4.48; N, 3.52.

実施例 45

I-146

5-(2-カルボキシエチル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

5



第 1 工程

化合物 78 (1.22 g, 2.98 mmol) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に、氷冷下、10% パラジウム-炭素 (150 mg) を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。

10 反応液に酢酸エチルを加え、セライトで濾過後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 80 (192 mg, 0.467 mmol) を黄色油状物として 16% の収率で得た。

15 第 2 工程

化合物 80 (190 mg, 0.462 mmol) を使い、実施例 44 の第 1 工程に準じて反応を行うことにより、化合物 81 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物 81 (73 mg, 0.184 mmol) を無色結晶として 40% の収率で得た。

20

第 3 工程

化合物 81 (72 mg, 0.181 mmol) を使い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行

うことにより、標題化合物 I-146 の粗生成物を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物 I-146 (23.5 mg, 0.061 mmol) を無色結晶として 34% の収率で得た。

融点 : 254-256 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.58 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.17 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.03 (1H, brs), 12.24 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_8FNO_6$ 0.3H $_2$ O 0.3EtOAc として

計算値 (%) : C, 64.22; H, 5.10; F, 4.58; N, 3.37.

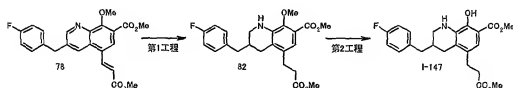
- 10 分析値 (%) : C, 64.24; H, 4.73; F, 3.97; N, 3.16.

実施例 46

I-147

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシカルボニルエチル)-

- 15 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

- 化合物 78 (168 mg, 0.410 mmol) を用い、実施例 45 の第 1 工程に準じて反応を行
うことにより、化合物 82 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマト
20 グラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出して得られた目的
物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物 82 (108 mg, 0.260 mmol) を無色
油状物として 63% の収率で得た。

25 第 2 工程

化合物 82 (108 mg, 0.260 mmol) を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を

行うことにより、標題化合物 I-147 の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-147 (66 mg, 0.164 mmol) を無色結晶として 63%の収率で得た。

融点 : 140-141 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

- 5 NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (1H, brs), 2.38-2.85 (8H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.30-3.34 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.95 (1H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 10.74 (1H, s).

元素分析 : C₂₁H₂₁FN₂O₆ として

計算値 (%) : C, 65.82; H, 6.03; F, 4.73; N, 3.49.

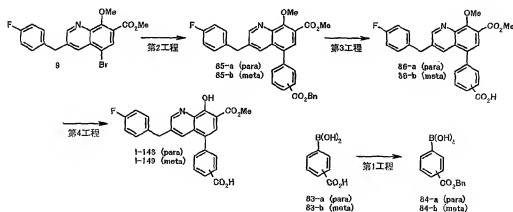
- 10 分析値 (%) : C, 65.63; H, 6.03; F, 4.52; N, 3.46.

実施例 47

I-148

5-(4-カルボキシフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-

- 15 カルボン酸メテルエステル



第 1 工程

- 化合物 83-a (1.000 g, 6.026 mmol)および炭酸カリウム(2.75 g, 19.9 mmol)の DMF(10 ml) 懸濁液に、氷冷下、臭化ベンジル(0.788 ml, 6.63 mmol)を加え、室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。反応液を氷冷下、2N 塩酸(30 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 3 回水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を *n*-ヘキサンで洗浄することにより、化合物 84-a (1.380 g, 5.389 mmol) を無色結晶として 89.4%の収率で得た。

また同様に、化合物 83-b (1.000 g, 6.026 mmol)を用い、化合物 84-b (1.301 g, 5.081 mmol) を無色結晶として 84.3%の収率で得た。

5

第 2 工程

実施例 1 の第 1 工程より得られた化合物 9 (250 mg, 0.619 mmol)、化合物 84-a (317 mg, 1.24 mmol)、酢酸パラジウム(II)(28 mg, 0.12 mmol)、トリス(2-メチルフエニル)ホスフィン(47 mg, 0.15 mmol)および炭酸セシウム(806 mg, 2.47 mmol)の 1,4-ジオキサン(15 ml) 懸濁液を 8 時間還流した。反応液を室温まで冷却した後、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。トルエン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 85-a (205 mg, 0.383 mmol) を黄色油状物として 62%の収率で得た。

15

また同様に、実施例 1 の第 1 工程より得られた化合物 9 (250 mg, 0.619 mmol)および化合物 84-b (317 mg, 1.24 mmol)を用い、化合物 85-b (247 mg, 0.461 mmol) を黄色油状物として 75%の収率で得た。

20 第 3 工程

化合物 85-a (202 mg, 0.377 mmol)の 1,4-ジオキサン(7 ml)溶液に、10% パラジウム-炭素(20 mg)の水(0.5 ml) 懸濁液を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、セライトで濾過後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をアセトン-トルエンから再結晶することにより、化合物 86-a (134 mg, 0.301 mmol) を無色結晶として 80%の収率で得た。

25

また同様に、化合物 85-b (247 mg, 0.461 mmol)を用い、化合物 86-b (148 mg, 0.332 mmol) を黄色油状物として 72%の収率で得た。

第 4 工程

化合物 86-a (132 mg, 0.296 mmol)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-148 の粗生成物を得た。これを 85%アセトン水から再結晶することによって、標題化合物 I-148 (122 mg, 0.283 mmol) を淡黄緑色結晶として 96%の収率で得た。

- 5 融点 : 289-291 °C 再結晶溶媒 : 85%アセトン水
 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.09-7.14 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.57 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.07 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.90 (1H, s), 11.28 (1H, brs), 13.07 (1H, brs).

元素分析 : $C_{17}H_{11}FNO_4$ として

- 10 計算値 (%) : C, 69.60; H, 4.21; F, 4.40; N, 3.25.
 分析値 (%) : C, 69.88; H, 4.37; F, 4.07; N, 3.28

I-149 5-(3-カルボキシフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

- 15 化合物 86-b (146 mg, 0.328 mmol)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-149 の粗生成物を得た。これを 85%アセトン水から再結晶することによって、標題化合物 I-149 (121 mg, 0.280 mmol) を無色結晶として 88%の収率で得た。

融点 : 265-267 °C 再結晶溶媒 : 85%アセトン水

- 20 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.07-7.13 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.62-7.72 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.95-8.04 (3H, m), 8.92 (1H, s), 11.27 (1H, brs), 13.16 (1H, brs).

元素分析 : $C_{21}H_{11}FNO_5$ として

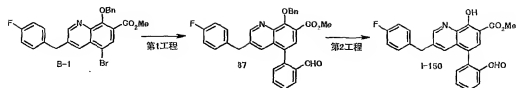
- 計算値 (%) : C, 69.60; H, 4.21; F, 4.40; N, 3.25.
 25 分析値 (%) : C, 69.62; H, 4.23; F, 4.25; N, 3.31

実施例 48

I-150

5-(2-ホルミルフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カ

ルボン酸メチルエステル



第 1 工程

- 5 化合物 B-1 (1.200 g, 2.498 mmol)を用い、実施例 47 の第 2 工程に準じて反応および精製を行うことにより、化合物 87 (920 mg, 1.820 mmol) を黄色油状物として 72.9%の収率で得た。

第 2 工程

- 10 化合物 87 (152 mg, 0.300 mmol)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-150 の粗生成物を得た。これを 85%アセトン水から再結晶することによって、標題化合物 I-150 (123 mg, 0.296 mmol) を淡黄色結晶として 98%の収率で得た。

融点 : 73-75 °C 再結晶溶媒 : 85%アセトン水

- 15 NMR (DMSO- d_6) δ : 3.90 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.05-7.11 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 8.00 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, $J=1.2$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.62 (1H, s), 11.34 (1H, brs).

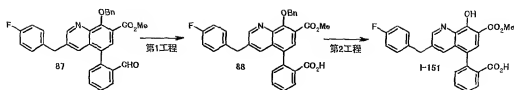
元素分析 : $C_{27}H_{18}FNO_4 \cdot 2.5H_2O$ として

- 20 計算値 (%) : C, 65.21; H, 5.03; F, 4.13; N, 3.04.
分析値 (%) : C, 64.82; H, 4.18; F, 3.68; N, 2.38.

実施例 49

I-151

- 25 5-(2-カルボキシフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル



第 1 工程

化合物 87 (260 mg, 0.514 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (96 mg, 0.614 mmol) の酢酸エチル (8.6 ml) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (432 mg, 5.14 mmol) の水 (5.2 ml) 溶液を加え、次いで水冷下、10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (1.92 ml, 2.58 mmol) を加え、室温まで昇温しながら 2 時間はげしく攪拌した。反応液に 2N 塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 2 回水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (10:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 88 (96 mg, 0.184 mmol) を無色結晶として 36% の収率で得た。

第 2 工程

化合物 88 (95 mg, 0.182 mmol) を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-151 の粗生成物を得た。これを 85% アセトン水から再結晶することによって、標題化合物 I-151 (42 mg, 0.097 mmol) を無色結晶として 54% の収率で得た。

融点 : 250-252 °C 再結晶溶媒 : 85% アセトン水

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.90 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.05-7.11 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 8.00 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, $J=1.2$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.62 (1H, s), 11.34 (1H, brs).

元素分析 : $C_{15}H_{15}FN_2O_4$ として

計算値 (%) : C, 69.60; H, 4.21; F, 4.40; N, 3.25.

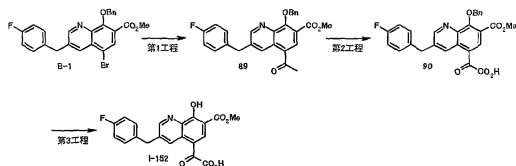
分析値 (%) : C, 70.98; H, 5.03; F, 3.62; N, 2.86.

実施例 50

I-152

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-オキザリルキノリン-7-カルボン酸メ

5 チルエステル



第 1 工程

化合物 B-1 (1.500 g, 3.123 mmol)を用い、実施例 23 の第 1 工程に準じて反応
 10 および精製を行うことにより、化合物 89 (1.342 g, 3.026 mmol) を黄色油状物
 として 96.9%の収率で得た。

第 2 工程

化合物 89 (1.310 g, 2.954 mmol)および二酸化セレン(787 mg, 7.09 mmol)の
 15 ピリジン(6 ml) 懸濁液を、100℃で攪拌した。反応液に 2N 塩酸(74 ml)を加え、
 酢酸エチルで抽出した。抽出液をセライト濾過し、2 回水洗した後、飽和炭酸水
 素ナトリウム水溶液(300 ml)に加え、室温で 1 時間はげしく攪拌した。析出した
 結晶を濾取し、水および酢酸エチルで洗浄した。この結晶の水懸濁液に、12N 塩
 酸を加えて中和晶析することにより、化合物 90 (626 mg, 1.322 mmol) を無色結
 20 晶として 45%の収率で得た。

第 3 工程

化合物 90 (120 mg, 0.254 mmol)を用い、実施例 1 の第 7 工程に準じて反応お
 よび晶析を行うことにより、化合物 I-152 (33 mg, 0.086 mmol) を無色結晶とし

て 34%の収率で得た。

融点：231-233 °C 再結晶溶媒：アセトン-エチルエーテル

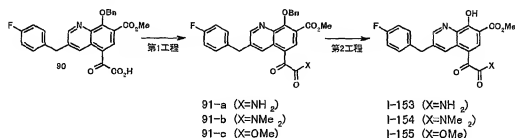
IR (Nujol): 1720, 1667, 1617, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.88 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.36-7.40
5 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.42 (1H, s).

実施例 51

I-153

5-アミノオキサリル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボ
10 ン酸メチルエステル



第 1 工程

化合物 90 (120 mg, 0.254 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を
行うことにより、化合物 91-a (35 mg, 0.074 mmol) を無色結晶として 29%の収率
15 で得た。

化合物 90 (120 mg, 0.254 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を
行うことにより、化合物 91-b (71 mg, 0.142 mmol) を無色油状物として 56%の収
率で得た。

化合物 90 (120 mg, 0.254 mmol)を用い、実施例 2 の第 1 工程に準じて反応を
20 行うことにより、化合物 91-c の粗生成物 (280 mg) を黄色油状物として得た。

第 2 工程

化合物 91-a (35 mg, 0.074 mmol)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を
行うことにより、標題化合物 I-153 の粗生成物を得た。これを 85%アセトン水か
25 ら再結晶することによって、標題化合物 I-153 (16 mg, 0.042 mmol) を無色結晶

として 57%の収率で得た。

融点 : 214-219 °C 再結晶溶媒 : 85%アセトン水

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.97 (1H, brs), 8.31 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.32 (1H, s).

5

I-154 5-ジメチルアミノオキザリル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 91-b (71 mg, 0.142 mmol)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-154 の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物 I-154 (18 mg, 0.044 mmol) を黄色結晶として 31%の収率で得た。

融点 : 187-189 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル
NMR (CDCl₃) δ : 3.03 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.49 (1H, d, J=2.1 Hz).

15

I-155 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メトキシオキザリルキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

化合物 91-c (粗 280 mg)を用い、実施例 2 の第 2 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-155 の粗生成物を得た。これを 85%アセトン水から再結晶することによって、標題化合物 I-155 (29 mg, 0.073 mmol) を黄色結晶として得た。

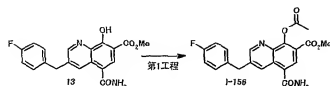
融点 : 156-158 °C 再結晶溶媒 : 85%アセトン水
NMR (CDCl₃) δ : 4.03 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.34 (1H, s).

25

実施例 52

I-156

8-アセトキシ-5-カルバモイル-3-(4-フルオロベンジル)キノリン-7-カルボン酸
メチルエステル



5 第1工程

実施例3の第2工程より得られた化合物13 (100 mg, 0.282 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(3.5 mg, 0.029 mmol)の THF(4 ml)溶液に、氷冷下、無水酢酸 (0.096 ml, 1.02 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷下、10%くえん酸水溶液(20 ml)に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%くえん酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物を30%アセトニトリル水から再結晶することによって、標題化合物 I-156 (77.5 mg, 0.196 mmol) を無色結晶として69%の収率で得た。

融点 : 206 °C 再結晶溶媒 : 30%アセトニトリル水

15 NMR (CDCl₃) δ: 2.54 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.84 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.97-7.04 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : C₁₇H₁₇FN₂O₄として

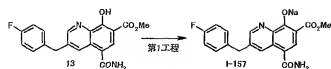
計算値 (%) : C, 63.63; H, 4.32; F, 4.79; N, 7.07.

20 分析値 (%) : C, 63.36; H, 4.21; F, 4.67; N, 7.14.

実施例 53

I-157

5-カルバモイル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メトキシオキサリル
キノリン-7-カルボン酸メチルエステル ナトリウム塩



第 1 工程

実施例 3 の第 2 工程より得られた化合物 13 (848 mg, 2.39 mmol) のメタノール
 5 (340 ml) 溶液に、50℃で、1M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (2.34 ml, 2.39 mmol) を加え、そのまま 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を、エーテル(50 ml×2)で洗浄することによって、標題化合物 I-157 (741 mg, 1.97 mmol) を黄色固体として 82% の収率で得た。

融点 : > 300 °C

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 3.67 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.09-7.15 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.82 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 : C₁₇H₁₁FN₂NaO, H₂O として

計算値 (%) : C, 57.87; H, 4.09; F, 4.82; N, 7.10; Na, 5.83.

分析値 (%) : C, 58.26; H, 3.52; F, 4.54; N, 7.17; Na, 5.62.

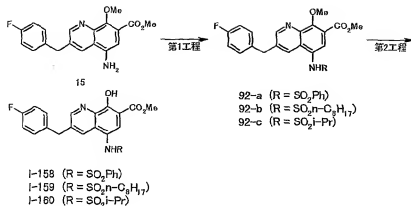
15

実施例 54

I-158

5-ベンゼンスルホニルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-
 7-カルボン酸メチル

20



第 1 工程

実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (200 mg, 0.588 mmol) およびピリジン (0.142 ml, 1.76 mmol) の塩化メチレン (6 ml) 溶液に、氷冷下、ベンゼン
 5 スルホニルクロリド (0.090 ml, 0.71 mmol) を加え、1 時間攪拌した。室温で 2 時間攪拌した後、反応液に 1 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を水 (20 ml) および飽和食塩水 (10 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 92-a (240 mg) を無色結晶として収率 85% で得た。

また、これに準じて反応を行い、化合物 92-b~92-c を得た。化合物 15 (199 mg, 0.585 mmol) から、化合物 92-b (262 mg) を薄褐色油状物として収率 87% で得た。化合物 15 (199 mg, 0.585 mmol) から、化合物 92-c (137 mg) を薄黄色油状物として収率 53% で得た。

15

第 2 工程

化合物 92-a (197 mg, 0.410 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-158 の粗結晶を得た。これをメタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-158 (122 mg) を無色結晶として収率 64% で得た。

20 融点 : 230-233 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.79 (1H, d,

$J=2.1$ Hz), 11.21 (1H, brs).

元素分析 : $C_{11}H_{13}FN_3O_5S$ として

計算値 (%) : C, 61.79; H, 4.11; F, 4.07; N, 6.01; S, 6.87.

分析値 (%) : C, 61.56; H, 4.01; F, 4.25; N, 6.07; S, 7.00.

5

I-159 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(オクタン-1-スルホニルアミノ)キノリン-7-カルボン酸メチル

化合物 92-b (260 mg, 0.503 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-159 の粗結晶を得た。これをイソプロパノール

10 で再結晶を行い、標題化合物 I-159 (156 mg) を無色結晶として収率 62% で得た。

融点 : 135-136 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.83 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.12-1.34 (10H, m), 1.63 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.14 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.61 (1H, s), 11.22

15 (1H, brs).

元素分析 : $C_{18}H_{21}FN_3O_5S(H_2O)_{0.3}$ として

計算値 (%) : C, 61.47; H, 6.27; F, 3.74; N, 5.51; S, 6.31.

分析値 (%) : C, 61.60; H, 6.18; F, 3.88; N, 5.46; S, 6.42.

20 化合物 I-160 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(プロパン-2-スルホニルアミノ)キノリン-7-カルボン酸メチル

化合物 92-c (135 mg, 0.302 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-160 の粗結晶を得た。これをイソプロパノールで再結晶を行い、標題化合物 I-160 (53.4 mg) を褐色結晶として収率 41% で得た。

25 融点 : 179-181 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.20 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 3.17 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.58 (1H, s), 11.21 (1H, brs).

元素分析 : $C_{17}H_{21}FN_3O_5S(H_2O)_{0.3}$ として

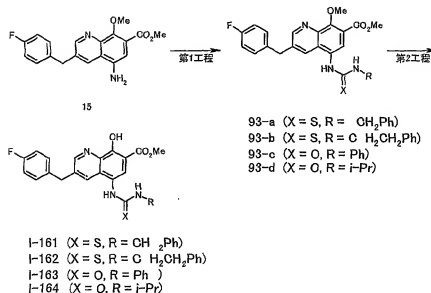
計算値 (%) : C, 57.60; H, 4.97; F, 4.34; N, 6.40; S, 7.32.

分析値 (%) : C, 57.54; H, 4.89; F, 4.44; N, 6.33; S, 7.42.

実施例 55

5 I-161

5-(3-ベンジルチオウレイド)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル



第 1 工程

- 10 実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (199 mg, 0.585 mmol)、イソチオシアン酸ベンジル (0.440 ml, 3.32 mmol) およびビス (トリ-*n*-ブチルすず) オキシド (0.030 ml, 0.059 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を 12 時間加熱還流した。反応液を氷冷することによって析出した結晶をろ取し、アセトニトリルで洗浄した後、減圧下加熱乾燥することによって、化合物 93-a (186 mg) を無色結晶として収率 67% で得た。
- 15

また、これに準じて反応を行い、化合物 93-b~93-d を得た。化合物 15 (204 mg, 0.599 mmol) から、化合物 93-b (262 mg) を無色結晶として収率 59% で得た。化合物 15 (201 mg, 0.591 mmol) から、化合物 93-c (224 mg) を無色結晶として収率 83% で得た。化合物 15 (201 mg, 0.591 mmol) から、化合物 93-d (183 mg) を

無色結晶として収率 73%で得た。

第 2 工程

- 化合物 93-a (184 mg, 0.376 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、氷冷下、
5 三臭化ほう素の 1 M 塩化メチレン溶液 (1.50 ml, 1.50 mmol) を加え、20 分間攪拌した。反応液に水 (15 ml) を加え、塩化メチレンを減圧下留去することによって析出した結晶をろ取した後、水洗し、標題化合物 I-161 の粗結晶を得た。これをメタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-161 (120 mg) を無色結晶として収率 67%で得た。

- 10 融点 : 201-203 °C 再結晶溶媒 : メタノール
NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.13 (2H, m), 7.18-7.34 (7H, m), 7.66 (1H, s), 7.97 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.87 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.59 (1H, brs), 11.27 (1H, brs).
元素分析 : $C_{17}H_{17}FN_3O_3S(H_2O)_0$ として
15 計算値 (%) : C, 65.18; H, 4.71; F, 3.97; N, 8.77; S, 6.69.
分析値 (%) : C, 65.20; H, 4.35; F, 3.93; N, 8.76; S, 6.44.

I-162 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-フェネチルチオウレイド)
キノリン-7-カルボン酸メチル

- 20 化合物 93-b (176 mg, 0.349 mmol) を用い、化合物 I-161 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-162 の粗結晶を得た。メタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-162 (118 mg) を薄褐色結晶として収率 69%で得た。
融点 : 203-206 °C 再結晶溶媒 : メタノール
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.71 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s),
25 7.06-7.35 (9H, m), 7.52 (1H, brs), 7.60 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.48 (1H, brs), 11.25 (1H, brs).
元素分析 : $C_{27}H_{21}FN_3O_4S$ として
計算値 (%) : C, 66.24; H, 4.94; F, 3.88; N, 8.58; S, 6.55.
分析値 (%) : C, 66.03; H, 4.43; F, 3.77; N, 8.56; S, 6.41.

I-163 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-フェニルウレイド)キノリン-7-カルボン酸メチル

- 化合物 93-c (240 mg, 0.522 mmol) を用い、化合物 I-161 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-163 の粗結晶を得た。ジメチルホルムアミド-水-メタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-163 (160 mg) を無色結晶として収率 69% で得た。

- 融点 : 267-271°C 再結晶溶媒 : ジメチルホルムアミド-水-メタノール
NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.12 (2H, m),
10 7.29 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.47 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.07 (1H, brs).

元素分析 : $C_{17}H_{12}FN_3O_4(H_2O)_{0.4}$ として

計算値 (%) : C, 66.34; H, 4.63; F, 4.20; N, 9.28.

分析値 (%) : C, 66.27; H, 4.51; F, 4.18; N, 9.41.

15

I-164 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-イソプロピルウレイド)キノリン-7-カルボン酸メチル

- 化合物 93-d (183 mg, 0.430 mmol) を用い、化合物 I-161 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-164 の粗結晶を得た。ジメチルホルムアミド-水-メタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-164 (160 mg) を薄褐色アモルファスとして収率 78% で得た。

- 融点 : 251-256°C 再結晶溶媒 : ジメチルホルムアミド-水-メタノール
NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 3.80 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.20 (2H, m), 7.39 (2H, m), 8.10 (1H, s),
25 8.22 (2H, s), 8.91 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.03 (1H, brs).

元素分析 : $C_{19}H_{17}FN_3O_4(H_2O)_{0.1}$ として

計算値 (%) : C, 63.67; H, 5.44; F, 4.58; N, 10.12.

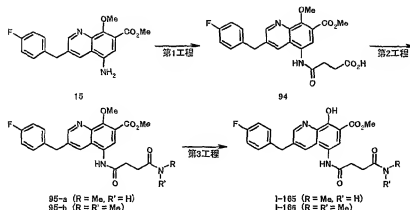
分析値 (%) : C, 63.59; H, 5.37; F, 4.56; N, 10.41.

実施例 56

I-165

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メチルカルバモイルプロピオニル
アミノ)キノリン-7-カルボン酸メチル

5



第 1 工程

実施例 4 の第 2 工程より得られた化合物 15 (962 mg, 2.83 mmol) および無水
こはく酸 (313 mg, 3.13 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を 24 時間
10 加熱還流した。反応液に氷冷下、ジエチルエーテル (20 ml) を加えることによ
って析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下加熱乾燥する
ことによって、化合物 94 (1.21 g) を無色結晶として収率 97% で得た。

第 2 工程

15 化合物 94 (198 mg, 0.450 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (74.2
mg, 0.549 mmol) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温で、メチルアミ
ンの 2.0 M テトラヒドロフラン溶液 (0.460 ml, 0.920 mmol) および 1-エチル-
3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (131 mg, 0.683 mmol) を
加え、23 時間攪拌した。反応液に、水 (10 ml) およびメタノール (5 ml) を加
20 えることによって析出した結晶をろ取し、水洗した後、減圧下加熱乾燥すること
によって、化合物 95-a (154 mg) を無色結晶として収率 76% で得た。

また、これに準じて反応を行い、化合物 94 (149 mg, 0.338 mmol) から、化合

物 95-b (150 mg) を無色結晶として収率 95% で得た。

第 3 工程

- 5 化合物 95-a (152 mg, 0.335 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-165 (129 mg) を無色結晶として収率 88% で得た。

融点 : 248-250 °C

- 10 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.45 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.60 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.14 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.86 (1H, s), 11.12 (1H, brs).

元素分析 : $C_{12}H_{12}FN_2O_5(H_2O)_{0.5}$ として

計算値 (%) : C, 61.60; H, 5.17; F, 4.24; N, 9.37.

分析値 (%) : C, 61.66; H, 4.95; F, 4.34; N, 9.42.

15

I-166 5-(3-ジメチルカルバモイルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル

- 20 化合物 95-b (150 mg, 0.321 mmol) を用い、参考例 1 の第 7 工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-166 (123 mg) を薄褐色結晶として収率 85% で得た。

融点 : 230-232 °C

- 25 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.66 (4H, m), 2.85 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.86 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.87 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

- 25 元素分析 : $C_{14}H_{14}FN_2O_5$ として

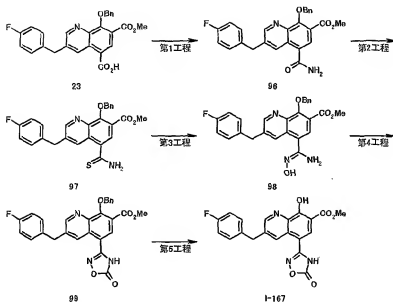
計算値 (%) : C, 63.57; H, 5.33; F, 4.19; N, 9.27.

分析値 (%) : C, 63.16; H, 5.37; F, 4.14; N, 8.97.

実施例 57

I-167

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)キノリン-7-カルボン酸メチル



5

第 1 工程

実施例 11 で得られた化合物 23 (1.00 g, 2.24 mmol)、塩化アンモニウム (242 mg, 4.52 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (338 mg, 2.50 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、室温で、ジイソプロピルエチルアミン (1.60 ml, 9.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (539 mg, 2.81 mmol) を加え、66 時間攪拌した後、1 時間加熱還流した。反応液に、水 (40 ml) を加えることによって析出した結晶をろ取し、水洗した後、減圧下加熱乾燥することによって、化合物 96 (921 mg) を無色結晶として収率 92% で得た。

15

第 2 工程

化合物 96 (921 mg, 2.07 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に室温で五硫化二リン (938 mg, 2.11 mmol) を加え、1 時間攪拌した後、2 時間加熱還流した。反応液に、りん酸水素二ナトリウム・12 水和物 (6.05 g) および水 (50 ml)

を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 97 (501 mg) を黄色結晶として

5 収率 53% で得た。

第 3 工程

化合物 97 (499 mg, 1.08 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルオキシニウムテトラフルオロボラート (95%, 249 mg, 1.25 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に、ヒドロキシルアミンの約 1M メタノール溶液 (5 ml) を加え、40 時間攪拌した後、飽和重曹水 (30 ml) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。抽出液を飽和重曹水 (20 ml) および水 (20 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 98 の粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、化合物 98 (371 mg) を無色結晶として収率 75% で得た。

10

15

第 4 工程

化合物 98 (350 mg, 0.762 mmol) およびピリジン (0.0740 ml, 0.915 mmol) のジメチルホルムアミド (3.5 ml) 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル (0.080 ml, 0.837 mmol) を加え、30 分間攪拌した後、水 (14 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (20 ml) および飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物のキシレン (5 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さを酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、化合物 99 (172 mg) を薄褐色結晶として収率 47% で得た。

20

25

第 5 工程

化合物 99 (170 mg, 0.350 mmol) およびヨウ化ナトリウム (317 mg, 2.13 mmol) のアセトニトリル-塩化メチレン (1:1, v/v, 6 ml) 溶液に、氷冷下、クロロトリメチルシラン (0.270 ml, 1.58 mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液に 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (3 ml) および水 (10 ml) を加え、クロロホルムで 2 回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをメタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-167 (113 mg) を無色結晶として収率 82% で得た。

融点 : 212-214 °C 再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.94 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.36 (2H, m),
 10 8.29 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.89 (1H, brs).

元素分析 : $C_{18}H_{11}FN_3O_4(MeOH)_{0.1}$ として

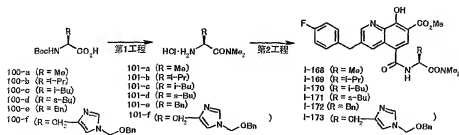
計算値 (%) : C, 60.39; H, 3.71; F, 4.73; N, 10.46.

分析値 (%) : C, 60.33; H, 3.61; F, 4.58; N, 10.57.

15 実施例 58

I-168

5-((1S)-1-ジメチルカルバモイルエチルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル



20

第 1 工程

N-*tert*-Boc-*L*-アラニン 100-a (1.89 g, 9.99 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (270 mg, 2.00 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、室温で、ジメチルアミンの 2.0 M テトラヒドロフラン溶液 (7.50 ml, 15.0 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.30 g,
 25

12.0 mmol)を加え、4時間攪拌した。反応液に、水(50 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。抽出液を水(20 ml)で2回および飽和食塩水(20 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物に塩化水素の4 M ジオキサン溶液(25 ml, 100 mmol)を加え、45分間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた化合物 101-a の粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

また、これに準じて反応を行い、*N*-*t*-BOC-*L*-バリン、*N*-*t*-BOC-*L*-ロイシン、*N*-*t*-BOC-*L*-イソロイシン、*N*-*t*-BOC-*L*-フェニルアラニン、*N*^α-*t*-BOC-*N*^ε- (ベンジルオキシメチル)-*L*-ヒスチジンからそれぞれ化合物 101-b~101-f の粗生成物を得た。

第2工程

実施例 11 で得られた化合物 23 (300 mg, 0.673 mmol)、上記化合物 101-a の粗生成物(208 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(92.3 mg, 0.683 mmol)のジメチルホルムアミド(3 ml)溶液に、室温で、トリエチルアミン(0.280 ml, 2.01 mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(201 mg, 1.05 mmol)を加え、6時間攪拌した。反応液に、0.2 N 塩酸(10 ml)を加え、酢酸エチル(60 ml)で抽出した。抽出液を1 N 塩酸(30 ml)、水(30 ml)、飽和重曹水(30 ml)、水(30 ml)および飽和食塩水(30 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物および10%パラジウム炭素(50.2 mg)の酢酸エチル-メタノール(1:1, v/v, 30 ml)懸濁液を1気圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過したのち、減圧下溶媒を留去して得られた結晶性の残さをアセトニトリル-メタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-168(94.0 mg)を無色結晶として収率31%で得た。

融点: 139-140 °C 再結晶溶媒: アセトニトリル-メタノール

NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.28 (3H, d, J=7.2 Hz), 2.87 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.93 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.34 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析: C₂₁H₂₁N₅O₇(H₂O)_{0.1}として

計算値 (%) : C, 62.57; H, 5.43; F, 4.12; N, 9.12.

分析値 (%) : C, 62.53; H, 5.22; F, 4.17; N, 9.02.

- I-169 5-((1*S*)-1-ジメチルカルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル

化合物 23 (300 mg, 0.673 mmol) を用い、化合物 I-168 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-169 の粗結晶を得た。イソプロパノールで再結晶を行い、標題化合物 I-169 (167 mg) を無色結晶として収率 52% で得た。

融点 : 173-174 °C 再結晶溶媒 : イソプロパノール

- 10 NMR (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.09 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.74 (1H, dd, $J=8.1, 8.1$ Hz), 7.14 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.52 (1H, brs).

元素分析 : $C_{27}H_{33}FN_3O_5$ として

- 15 計算値 (%) : C, 64.85; H, 5.86; F, 3.95; N, 8.73.

分析値 (%) : C, 64.59; H, 5.86; F, 3.89; N, 8.69.

- I-170 5-((1*S*)-1-ジメチルカルバモイル-3-メチルブチルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル

- 20 化合物 23 (300 mg, 0.673 mmol) を用い、化合物 I-168 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-170 の粗結晶を得た。エタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-170 (179 mg) を無色結晶として収率 54% で得た。

融点 : 192-193 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- 25 NMR (DMSO- d_6) δ : 0.89 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 0.93 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.41 (1H, m), 1.62 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.96 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.33 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.75 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.38 (1H, brs).

元素分析 : $C_{27}H_{33}FN_3O_5$ として

計算値 (%) : C, 65.44; H, 6.10; F, 3.83; N, 8.48.

分析値 (%) : C, 65.40; H, 6.19; F, 3.78; N, 8.44.

I-171 5-((1*S*,2*S*)-1-ジメチルカルバモイル-2-メチルブチルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル

- 5 化合物 23 (300 mg, 0.673 mmol) を用い、化合物 I-168 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-171 の粗結晶を得た。エタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-171 (118 mg) を無色結晶として収率 35% で得た。

融点 : 172-173 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- 10 NMR (DMSO-*d*₆) δ : 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.86 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.16 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.79 (1H, dd, J=8.7, 8.7 Hz), 7.14 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.72 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.39 (1H, brs).

元素分析 : C₂₇H₃₁FN₃O₅ として

- 15 計算値 (%) : C, 65.44; H, 6.10; F, 3.83; N, 8.48.

分析値 (%) : C, 65.34; H, 5.99; F, 3.71; N, 8.44.

I-172 5-((1*S*)-1-ジメチルカルバモイル-2-フェニルエチルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル

- 20 化合物 23 (300 mg, 0.673 mmol) を用い、化合物 I-168 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-172 の粗結晶を得た。アセトニトリルで再結晶を行い、標題化合物 I-172 (283 mg) を薄黄色結晶として収率 79% で得た。

融点 : 224-226 °C 再結晶溶媒 : アセトニトリル

- 25 NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.87 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J=9.6, 13.8 Hz), 3.02 (3H, s), 3.04 (1H, dd, J=5.7, 13.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.15 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.19-7.34 (7H, m), 7.95 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 11.34 (1H, brs).

元素分析 : C₃₁H₃₁FN₃O₅ として

計算値 (%) : C, 68.04; H, 5.33; F, 3.59; N, 7.93.

分析値 (%) : C, 67.81; H, 5.27; F, 3.52; N, 7.84.

I-173 5-[(1*S*)-2-(1-ベンジルオキシメチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)-1-ジメチルカルバモイルエチルカルバモイル]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸メチル

化合物 23 (303 mg, 0.680 mmol) を用い、化合物 I-168 の合成法に準じて反応を行うことにより、標題化合物 I-173 の粗結晶を得た。エタノールで再結晶を行い、標題化合物 I-173 (128 mg) を薄黄色結晶として収率 29% で得た。

融点 : 159-160 °C 再結晶溶媒 : エタノール

- 10 NMR (DMSO- d_6) δ : 2.86 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.97 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J=5.7, 15.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.45 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 5.23 (1H, m), 5.48 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.11 (2H, m), 7.27-7.37 (7H, m), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=8.4$ Hz).
- 15

元素分析 : $C_{35}H_{41}FN_5O_5(H_2O)_{0.7}$ として

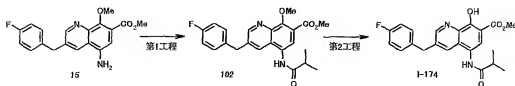
計算値 (%) : C, 64.45; H, 5.47; F, 2.91; N, 10.74.

分析値 (%) : C, 64.38; H, 5.34; F, 2.83; N, 10.85.

20 実施例 59

I-174

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-イソブチルアミノキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



25

第 1 工程

実施例 4 の第 2 工程で得られた化合物 15 (170.2 mg, 0.5 mmol) とピリジン (51.0 μ l, 0.63 mmol) の DMF (3.0 ml) 溶液に、0°C でイソブチリルクロライド (57.6 μ l, 0.55 mmol) を滴下した。反応溶液を 30 分間攪拌した後、氷水を加え、さらに 15 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水、MeCN、イソプロピルエーテルの順に洗浄した。70°C で 5 時間減圧乾燥する事により、化合物 102 (179 mg, 0.45 mmol, 90.0 %) を無色結晶として得た。

第 2 工程

化合物 102 (150 mg, 0.380 mmol) の塩化メチレン (7.0 ml) 溶液に、-20°C で 1.0M BBr₃ (0.75 ml, 0.75 mmol) の塩化メチレン溶液を滴下した。反応溶液を 10 分間攪拌後、室温まで昇温させた。反応溶液を再度 -20°C まで冷却し、1.0M BBr₃ (0.75 ml, 0.75 mmol) の塩化メチレン溶液を滴下した。反応溶液を室温で 10 分間攪拌し、氷水を加えた。その後、反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、有機層を brine、飽和 NaHCO₃ 溶液、brine の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5, v/v) にて精製した。得られた薄黄色の結晶を酢酸エチルにて溶解後、希塩酸、H₂O、brine の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、イソプロピルエーテルにて再結晶することによって、標題化合物 I-174 (45 mg, 0.11 mmol, 31.0%) を無色結晶として得た。

融点 : 249-251 °C 再結晶溶媒 : *i*-Pr₂O

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.61 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.82-8.84 (1H, m), 11.83 (1H, brs).

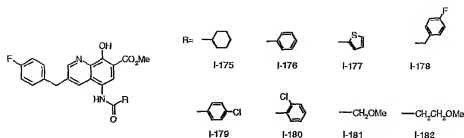
元素分析 : C₂₁H₂₁FN₃O₄ 0.1H₂O として

計算値 (%) : C, 66.36; H, 5.37; F, 4.77; N, 7.03.

分析値 (%) : C, 66.31; H, 5.14; F, 4.50; N, 7.11.

実施例 59 の合成法及び実施例 2 の第 2 工程に準じ、化合物 I-175 から I-182 を合

成した。



- 5 I-175 5-(シクロヘキサンカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 250-251 °C 再結晶溶媒 : MeOH

NMR (CDCl₃) δ : 1.20-2.00 (10H, m), 2.24-2.40 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.98-7.10 (3H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.82-8.88 (1H, m), 11.82 (1H, brs).

- 10 元素分析 : C₂₁H₁₇FN₂O₄ 0.2H₂O として

計算値 (%) : C, 68.23; H, 5.82; F, 4.32; N, 6.37.

分析値 (%) : C, 68.20; H, 5.64; F, 4.06; N, 6.41.

- 15 I-176 5-ベンゾイルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 247-249 °C 再結晶溶媒 : MeOH

NMR (CDCl₃) δ : 4.02 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.86-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.50-7.66 (3H, m), 7.76-7.98 (4H, m), 8.09 (1H, s), 8.86-8.92 (1H, m).

- 20 元素分析 : C₂₁H₁₇FN₂O₄ 0.4MeOH として

計算値 (%) : C, 68.83; H, 4.68; F, 4.29; N, 6.32.

分析値 (%) : C, 69.03; H, 4.62; F, 3.97; N, 6.31.

- I-177 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 224-225 °C 再結晶溶媒 : MeOH

NMR (CDCl₃) δ : 4.00 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.94-7.14 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=4.8Hz), 7.64-7.74 (2H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.82-8.90 (1H, m).

5 元素分析 : C₁₃H₁₁FN₂O₄ 0.3H₂O として

計算値 (%) : C, 62.52; H, 4.01; F, 4.30; N, 6.34; S, 7.26.

分析値 (%) : C, 62.81; H, 3.69; F, 4.05; N, 6.41; S, 6.97.

I-178 3-(4-フルオロベンジル)-5-[2-(4-フルオロフェニル)-アセチルアミノ]-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 239-240 °C 再結晶溶媒 : MeOH

NMR (CDCl₃) δ : 3.79 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.10 (2H, s), 6.96-7.18 (5H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.80-8.86 (1H, m).

元素分析 : C₂₇H₁₉F₃N₂O₄ 0.2MeOH 0.1HCl として

15 計算値 (%) : C, 66.60; H, 4.46; F, 8.04; N, 5.92.

分析値 (%) : C, 66.83; H, 4.34; F, 7.60; N, 5.95.

I-179 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

20 融点 : 154-155 °C 再結晶溶媒 : MeOH

NMR (CDCl₃) δ : 3.52 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.30 (1H, brs), 8.80-8.90 (1H, m), 11.87 (1H, brs).

元素分析 : C₂₇H₁₉FN₂O₄ として

25 計算値 (%) : C, 63.31; H, 4.81; F, 4.77; N, 7.03.

分析値 (%) : C, 63.06; H, 4.54; F, 4.59; N, 7.14.

I-180 5-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 253-254 °C 再結晶溶媒 : MeOH

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.08-7.16 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.88-8.90 (1H, m).

5

I-181 5-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 230-232 °C 再結晶溶媒 : MeOH

10 NMR (DMSO-d₆) δ : 3.94 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.44-7.68 (4H, m), 7.93 (1H, s), 8.16-8.22 (1H, m), 8.92-8.96 (1H, m).

元素分析 : C₁₉H₁₃FN₂O₄Cl として

計算値 (%) : C, 64.59; H, 3.90; F, 4.09; N, 6.03; Cl, 7.63.

分析値 (%) : C, 64.33; H, 4.01; F, 4.03; N, 6.05; Cl, 7.52.

15

I-182 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 190-192 °C 再結晶溶媒 : MeOH

20 NMR (DMSO-d₆) δ : 2.64 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.29 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.16-8.18 (1H, m), 8.84-8.90 (1H, m), 9.84 (1H, s), 11.63 (1H, brs).

元素分析 : C₂₇H₁₇FN₂O₆として

計算値 (%) : C, 64.07; H, 5.13; F, 4.61; N, 6.79.

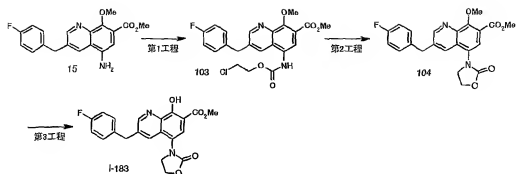
分析値 (%) : C, 63.80; H, 5.01; F, 4.42; N, 6.72.

25

実施例 60

I-183

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



第 1 工程

- 5 実施例 4 の第 2 工程で得られた化合物 15 (170.2 mg, 0.5 mmol) とピリジン (204.0 μ l, 2.5 mmol) の DMF (3.0 ml) 溶液に、0°C でクロロ酢酸 2-クロロエチル (79mg, 0.55 mmol) を滴下した。反応溶液を 10 分間撹拌した後、氷水を加え、さらに 10 分間撹拌した。沈殿物を濾取し、水、MeCN : イソプロピルエーテル=1 : 1 (v/v)、イソプロピルエーテルの順に洗浄した。70°C で 5 時間減圧乾燥する事
- 10 により、化合物 103 (212 mg, 0.46 mmol, 92.0%) を無色結晶として得た。

第 2 工程

- 化合物 103 (174 mg, 0.38 mmol) の THF (15 ml) 溶液に、氷冷下 60% NaH (18.0mg, 0.45 mmol) を加えた。反応液を室温で 30 分間撹拌後、氷水を加えた。
- 15 反応混合物を酢酸エチルで抽出後、有機層を水、brine の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去する事によって得られた残渣をイソプロピルエーテルにて洗浄する事により化合物 104 (149 mg, 0.36 mmol, 95.5%) を無色結晶として得た。

第 3 工程

実施例 2 の第 2 工程に準じて化合物 104 (140 mg, 0.3 mmol) を反応し、表題化合物 I-183 (78 mg, 0.197 mmol, 65.6 %) を無色結晶として得た。

融点 : 152-153 °C 再結晶溶媒 : MeOH - CHCl₃ - EtOAc

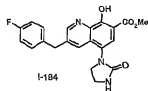
NMR (CDCl₃) δ : 3.98-4.06 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.56-4.64 (2H, m), (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.84-7.88 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.82-8.90 (1H, m).

元素分析: C₁₁H₁₇FN₂O₃ 0.4H₂O として

5 計算値 (%): C, 62.50; H, 4.45; F, 4.71; N, 6.94.

分析値 (%): C, 62.55; H, 4.24; F, 4.59; N, 6.95.

実施例 60 の合成法に準じ、化合物 I-184 を合成した。



10

I-184 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 248-250 °C 再結晶溶媒: MeOH - EtOAc

15 NMR (DMSO-d₆) δ : 3.45-3.55 (2H, m), 3.76-3.86 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.90 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.12-8.18 (1H, m), 8.82-8.86 (1H, s), 11.16 (1H, brs).

元素分析: C₁₁H₁₃FN₂O₄ 0.2H₂O として

計算値 (%): C, 63.22; H, 4.65; F, 4.76; N, 10.53.

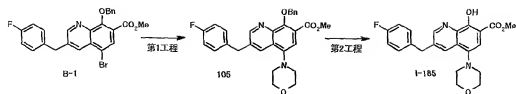
20 分析値 (%): C, 63.02; H, 4.28; F, 4.68; N, 10.63.

実施例 61

I-185

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-モルフォリン-4-イル-キノリン-7-カ

25 ルボン酸 メチルエステル



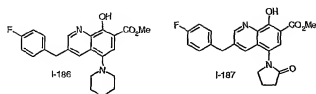
第1工程

- 実施例 B-1 で得られた化合物 B-1 (120 mg, 0.25 mmol)、
- 5 Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) (9 mg, 0.01 mmol)、4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (18 mg, 0.03 mmol)、炭酸セシウム (114 mg, 0.35 mmol) 及びモルフォリン (26 mg, 0.3 mmol) の混合物のジオキサン (0.5 ml) 溶液を 100°C で 8 時間加熱反応した。反応液を室温まで冷却し、冷クエン酸水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、水、brine で
- 10 洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン (2:1, v/v) にて精製することにより、化合物 105 (106 mg, 0.22 mmol, 87.0%) を淡黄色結晶として得た。

第2工程

- 15 化合物 105 (100 mg, 0.21 mmol) の酢酸エチル (2 ml) - エタノール (2 ml) 溶液に、10% Pd-C (10 mg, 10wt%) を加え、水素雰囲気下、室温で 30 分反応した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶する事により、表題化合物 I-185 (38 mg, 0.1 mmol, 46.0 %) を薄緑色の結晶として得た。
- 20 融点: 119-120 °C 再結晶溶媒: *i*-Pr₂O - EtOAc
- NMR (CDCl₃) δ : 2.90-2.98 (4H, m), 3.80-3.90 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.46 (1H, s), 8.14-8.18 (1H, m), 8.84-8.88 (1H, m), 11.05 (1H, s).
- 元素分析: C₂₁H₂₁N₂O₄ として
- 25 計算値 (%): C, 66.66; H, 5.34; F, 4.79; N, 7.07.
- 分析値 (%): C, 66.50; H, 5.28; F, 4.62; N, 7.02.

実施例 61 の合成法に準じ、化合物 I-186, I-187 を合成した。



5

I-186 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-ピペリジン-1-イル-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 133-134 °C 再結晶溶媒 : *t*-Pr₂O

NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.80 (10H, m), 4.01 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.40 (1H, s), 8.10-8.18 (1H, m), 8.80-8.88 (1H, m), 11.57 (1H, m).

10

元素分析 : C₂₃H₂₃FN₃O₃ 0.2H₂O として

計算値 (%) : C, 69.40; H, 5.93; F, 4.77; N, 7.04.

分析値 (%) : C, 69.43; H, 5.78; F, 4.54; N, 6.96.

15

I-187 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-ピロジン-1-イル)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 186-188 °C 再結晶溶媒 : EtOAc

NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.32 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 8.84-8.88 (1H, m).

20

元素分析 : C₂₁H₁₇FN₃O₃ として

計算値 (%) : C, 67.00; H, 4.86; F, 4.82; N, 7.10.

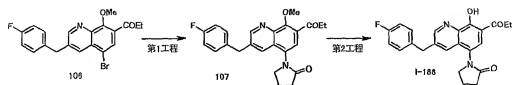
分析値 (%) : C, 66.76; H, 4.86; F, 4.67; N, 7.11.

25

実施例 62

I-188

1-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-プロピオニルキノリン-5-イル]-ピロリジン-2-オン



5

第 1 工程

WO02/70486 に記載の方法で得た化合物 106 (133 mg, 0.38mmol)を実施例 61 の合成法に順じて反応し、化合物 107 (50 mg, 0.124 mmol, 36.4%) を得た。

10 第 2 工程

化合物 107 (50 mg, 0.124 mmol) 及びピリジン塩酸塩 (500 mg, 4.3 mmol) の混合物を 180°C で 10 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、氷水を加え 60 分間攪拌した。析出した結晶をろ取り、水で洗浄後、減圧下乾燥した。酢酸エチルから再結晶する事により、表題化合物 I-188 (30 mg, 0.076 mmol, 63.7%)を無色結晶で得た。

15

融点：202-203 °C 再結晶溶媒：EtOAc

NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.22-2.34 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 3.13 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.74-3.80 (2H, m), 4.18 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.82-8.85 (1H, m).

20 元素分析：C₁₃H₁₁FN₁O₃ 0.6H₂O として

計算値 (%)：C, 68.51; H, 5.55; F, 4.71; N, 6.95.

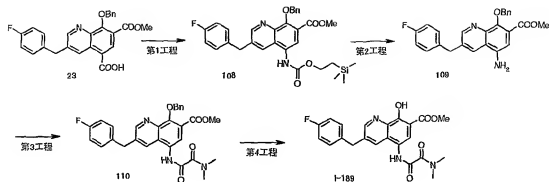
分析値 (%)：C, 68.24; H, 5.54; F, 4.54; N, 6.76.

実施例 63

25 I-189

5-(ジメチルアミノオキサリル-アミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキ

ノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



5 第1工程

実施例 11 で得られた化合物 23 (8.0 g, 18 mmol) の THF (80 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (3.5 ml, 25.2 mmol)、ジフェニル燐酸アジド (4.83 ml, 21.6 mmol)、2-トリメチルシリルエタノール (3.6 ml, 25.2 mmol) を加えた。反応液を 3 時間加熱還流した後、室温まで冷却した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル (300 ml) と水 (100 ml) を加え分液した。有機層を、10% クエン酸水溶液、brine、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、brine の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより得られた淡黄色をイソプロピルエーテルから再結晶する事により、化合物 108 (8.13 g, 14.5 mmol, 80.5 %) を淡黄色結晶として得た。

15

第2工程

化合物 108 (6.36 g, 11.3 mmol) の THF (35 ml) 溶液に室温で、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド (17 ml, 17 mmol) のトルエン溶液、フッ化カリウム (989 mg, 17 mmol) を加え 6 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、brine の順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル:クロロホルム=2:1:1, v/v) で精製することにより化合物 109 (4.8 g) を黄色結晶と

20

して得た。

第3工程

- ビリジン (101 μ l, 1.25 mmol)及びオキザリクロライド (95 μ l, 1.0 mmol)
5 の THF (7.0 ml) 溶液に、-20°Cで化合物 109 (208 mg, 0.5 mmol) の THF (3.0 ml) 溶液を滴下した。同温度で 30 分間攪拌後、2.0M ジメチルアミン (2.5 ml, 5mmol) の THF 溶液を滴下した。反応液を 30 分間攪拌後、水(5.0 ml)を加え、さらに 30 分間攪拌し、不溶物をろ過で除いた。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸、水、brine で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する事によって得られたオイルをイソプロピルエーテルにて再結晶す
10 る事により化合物 110 (56 mg, 0.11 mmol, 21.7 %) を無色結晶として得た。

第4工程

- 化合物 110 (120 mg, 0.23 mmol) を酢酸エチル (3.0ml) - メタノール (3.0 ml)
15 - THF (3.0 ml)に溶解し、10% Pd-Cを加えた。反応液を水素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶する事により、表題化合物 I-189 (60 mg, 0.14 mmol, 61.3 %)を薄緑色の結晶として得た。

融点 : 216-218 °C 再結晶溶媒 : *i*-Pr₂O

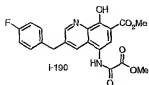
- 20 NMR (CDCl₃) δ : 3.15 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.86-8.90 (1H, m), 9.45 (1H, s).

元素分析 : C₂₁H₁₆FN₃O, 0.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 61.85; H, 4.77; F, 4.45; N, 9.84.

- 25 分析値 (%) : C, 61.68; H, 4.61; F, 4.22; N, 9.67.

実施例 63 の合成法に準じ、化合物 I-190 を合成した。



I-190 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(メトキシオキザリル-アミノ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

5 融点 : 168-170 °C 再結晶溶媒 : MeOH - EtOAc

NMR (CDCl₃) δ : 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.86-8.94 (2H, m), 11.93 (1H, s).

元素分析 : C₂₁H₁₇FN₂O₄ 1.1H₂O として

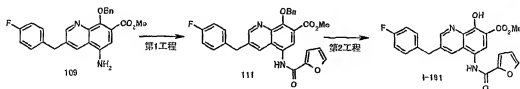
10 計算値 (%) : C, 58.36; H, 4.48; F, 4.30; N, 6.48.

分析値 (%) : C, 58.13; H, 4.26; F, 4.18; N, 6.54.

実施例 64

I-191

15 3-(4-フルオロベンジル)-5-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル



第1工程

20 実施例 63 の第 2 工程で得られた化合物 109 (208 mg, 0.5 mmol) を実施例 59 の第 1 工程に準じて反応し、化合物 111 (170 mg, 0.33 mmol, 66.6 %) を無色結晶として得た。

第 2 工程

化合物 111 (160 mg, 0.31 mmol) を実施例 63 の第 4 工程に準じて反応し、表題化合物 I-191 (90 mg, 0.21 mmol, 68.4 %) を薄緑色結晶として得た。

融点 : 232-233 °C 再結晶溶媒 : MeOH

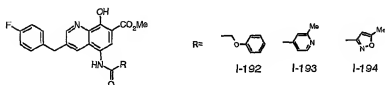
- 5 NMR (CDCl₃) δ : 4.02 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.60-6.64 (1H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.58-7.59 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.88 (1H, s).

元素分析 : C₁₃H₁₁FN₃O₅ として

計算値 (%) : C, 65.71; H, 4.08; F, 4.52; N, 6.66.

- 10 分析値 (%) : C, 65.51; H, 4.11; F, 4.38; N, 6.92

実施例 64 の合成法に準じ、化合物 I-192 から I-194 を合成した。



15

I-192 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-フェノキシ-アセチルアミノ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 172-173 °C 再結晶溶媒 : MeOH - EtOAc

- 20 NMR (CDCl₃) δ : 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.96-7.06 (4H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.86 (1H, s). 元素分析 : C₁₄H₁₁FN₃O₅ として

計算値 (%) : C, 67.82; H, 4.60; F, 4.13; N, 6.08.

分析値 (%) : C, 67.60; H, 4.55; F, 4.07; N, 6.07.

- 25 I-193 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 229-230 °C 再結晶溶媒 : MeOH

NMR (CDCl₃) δ : 2.69 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.48-7.56 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.02-8.10 (2H, m), 8.64-8.70 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, s).

5 元素分析 : C₂₇H₁₉FN₃O₄・1.0HCl として

計算値 (%) : C, 62.31; H, 4.39; F, 3.94; N, 8.72.

分析値 (%) : C, 62.63; H, 4.17; F, 4.25; N, 9.56.

10 I-194 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(5-メチル-イソキサゾール-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点 : 182-183 °C 再結晶溶媒 : MeOH

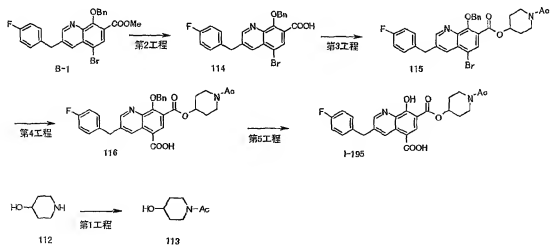
NMR (CDCl₃) δ : 2.56 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.96-7.04 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.86-8.90 (1H, m).

15

実施例 65

I-195

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-キノリン-5,7-ジカルボン酸 7-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-エステル



20

第 1 工程

4-ヒドロキシビペリジン / 化合物 112 (7.4 g, 73.2 mmol) の MeOH (20 ml) 溶液に、水 (10 ml) 及び無水酢酸 (15.2 ml, 161 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、水 (20 ml) を加えて再度減圧留去した。さらにトルエン (20 ml) を加え、同様に減圧留去した。残渣に *n*-ヘキサン (30 ml) を加え氷冷下晶析した。*n*-ヘキサンを除き、エーテル (30ml) と *n*-ヘキサン (30ml) を加えた。10 分間攪拌後、溶媒を除去し、*n*-ヘキサン (30ml) を加えろ過する事によって化合物 113 (9.2g, 64.2 mmol, 87.8%) を無色結晶として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.00-4.12 (1H, m).

第 2 工程

実施例 B-1 で得られた化合物 B-1 (1.5 g, 3.1 mmol) のジオキサン (47 ml) 溶液に、室温で 1N LiOH 水溶液 (31.0 ml, 31.0 mmol) を加え 80°C で 2 時間反応した。反応液を冷却し、氷冷下で攪拌しながら、2N HCl (20.0 ml, 40.0 mmol) 水溶液を滴下した。反応溶液を 2 時間攪拌後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。結晶を 70°C で 3 時間減圧乾燥することによって化合物 114 (1.85 g, 2.9 mmol, 93.4 %) を無色結晶として得た。

第 3 工程

化合物 114 (1.3 g, 2.8 mmol)、トリフェニルフォスフィン (1.47 g, 5.6 mmol) 及び実施例 65 で得た化合物 113 (891 mg, 6.2 mmol) の THF 溶液に 0°C で、40% アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (2.8 ml, 5.6 mmol) のトルエン溶液を滴下し、30 分間反応した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、brine で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、さらにもう一度シリカゲルクロマトグラフィー (トルエン : アセトン = 5:1, v/v) で精製する事によって化合物 115 (1.6 g, 2.71 mmol, 96.6 %) を得た。

第 4 工程

化合物 115 (1.6 g, 2.71 mmol) を実施例 1 の第 2 工程に準じて反応し、化合物 116 (1.12 g, 2.0 mmol, 74.5 %) を薄黄色結晶として得た。

5 第 5 工程

化合物 116 (120 mg, 0.22 mmol) を実施例 63 の第 4 工程に準じて反応し、表題化合物 I-195 (79.0 g, 0.17 mmol, 77.0 %) を薄黄色結晶として得た。

融点 : 230-232 °C 再結晶溶媒 : MeOH - THF - *i*-Pr₂O

NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.60-1.86 (4H, m), 2.04 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m), 4.26 (2H, s), 5.20-5.30 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.88-8.92 (1H, m), 9.22-9.28 (1H, m).

元素分析 : C₁₅H₁₃FN₂O₄ · 0.2H₂O として

計算値 (%) : C, 63.90; H, 5.02; F, 4.04; N, 5.96.

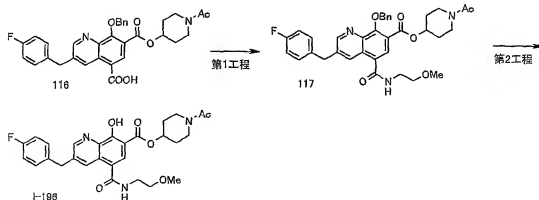
分析値 (%) : C, 63.66; H, 5.03; F, 3.94; N, 5.89.

15

実施例 66

I-196

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエチルカルボニル)-キノリン-7-カルボン酸 1-アセチル-ピペリジン-4-イル-エステル



20

第 1 工程

実施例 65 で得られた化合物 116 (150 g, 0.27 mmol) を実施例 2 の第 1 工程に準じて反応し、化合物 117 (120 mg, 0.27 mmol, 72.6 %) を薄黄色結晶として得た。

5 第 2 工程

化合物 117 (120 mg, 0.20 mmol) を実施例 63 の第 4 工程に準じて反応し、表題化合物 I-196 (84.0 g, 0.16 mmol, 81.6 %) を薄黄色結晶として得た。

融点 : 110-112 °C 再結晶溶媒 : *i*-Pr₂O

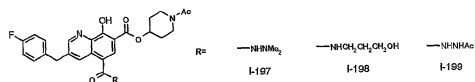
NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.96 (2H, m), 2.00-2.18 (5H, m), 3.40 (3H, s), 3.40-3.56 (2H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 3.66-3.82 (3H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.32-5.40 (1H, m), 6.35-6.44 (1H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.64-8.68 (1H, m), 8.82-8.86 (1H, m).

元素分析 : C₃₁H₃₁FN₃O₄ 0.3H₂O として

計算値 (%) : C, 63.58; H, 5.83; F, 3.59; N, 7.94.

15 分析値 (%) : C, 63.41; H, 5.83; F, 3.47; N, 8.02.

実施例 66 の合成法に準じ、化合物 I-197 から I-199 を合成した。



20

I-197 5-(N',N'-ジメチル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 1-アセチル-ピペリジン-4-イル-エステル

融点 : 92-93 °C 再結晶溶媒 : *i*-Pr₂O

NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.96 (2H, m), 2.00-2.20 (5H, m), 2.74 (6H, s), 3.36-3.50 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.00-4.18 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.30-5.40 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.14-7.24 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.82-8.88 (1H, m).

25

元素分析 : $C_{17}H_{11}FN_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 62.66; H, 5.84; F, 3.67; N, 10.83.

分析値 (%) : C, 62.70; H, 6.04; F, 3.38; N, 10.67.

- 5 I-198 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-キノリン-7-カルボン酸 1-アセチル-ピペリジン-4-イル-エステル

融点 : 97-99 °C 再結晶溶媒 : t -Pr₂O

- NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.18 (5H, m), 3.40-3.54 (2H, m),
 3.60-3.80 (5H, m), 3.96-4.08 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.25-5.40 (1H, m),
 10 6.64-6.76 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 8.06 (1H, s),
 8.64-8.68 (1H, m), 8.82-8.86 (1H, m).

元素分析 : $C_{21}H_{18}FN_4O_6 \cdot 1.0H_2O$ として

計算値 (%) : C, 62.10; H, 5.96; F, 3.51; N, 7.76.

分析値 (%) : C, 62.36; H, 5.60; F, 3.44; N, 7.75.

15

- I-199 5-(N'-アセチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 1-アセチルピペリジン-4-イル-エステル

融点 : 129-131 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エチルエーテル

- NMR (CDCl₃) δ : 1.84-1.92 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H,
 20 s), 3.38-3.50 (2H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 4.17 (2H, s),
 5.34-5.39 (1H, m), 6.97-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.33
 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.67 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.71 (1H, brs), 8.85 (1H, d, J=2.1
 Hz).

元素分析 : $C_{27}H_{21}FN_4O_6 \cdot 2H_2O$ として

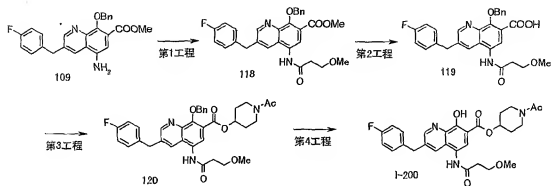
- 25 計算値 (%) : C, 58.06; H, 5.59; F, 3.40; N, 10.03.

分析値 (%) : C, 58.29; H, 5.18; F, 3.56; N, 9.30.

実施例 67

I-200

3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-キノリン-7-カルボン酸 1-アセチル-ピペリジン-4-イル-エステル



5 第 1 工程

実施例 63 の第 2 工程で得られた化合物 109 (624 mg, 1.5 mmol) を実施例 59 の第 1 工程に準じて反応し、化合物 118(300 mg, 0.6 mmol, 40.0 %) を薄黄色結晶として得た。

10 第 2 工程

化合物 118 (300 mg, 0.6 mmol) の MeOH (5 ml) - THF (3 ml) 溶液に室温で、2N NaOH (0.5 ml, 1.0 mmol)を加え、5 時間反応した。氷冷下反応液に 2N HCl (2.0 ml, 4.0 mmol) を加え、1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、70°C で 3 時間減圧乾燥する事により、化合物 119 (220 mg, 0.45 mmol, 75.1 %) を

15 無色結晶として得た。

第 3 工程

化合物 119 (125 mg, 0.25 mmol) を実施例 66 の第 2 工程に準じて反応し、化合物 120 (130 mg, 0.21 mmol, 84.0 %) を油状物として得た。

20

第 4 工程

化合物 120 (130 mg, 0.21 mmol) を実施例 63 の第 4 工程に準じて反応し、表

題化合物 I-200 (72.0 g, 0.14 mmol, 65.7 %) を薄緑色固体として得た。

融点 : 89-90 °C

NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.96 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.70-2.76
(2H, m), 3.41 (3H, s), 3.41-3.52 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 3.70-3.80 (3H,
5 m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.19 (2H, s), 5.28-5.40 (1H, m), 6.96-7.06 (2H, m),
7.12-7.20 (2H, m), 7.84-7.88 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.84-8.88
(1H, m).

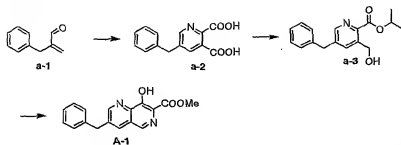
元素分析 : C₁₁H₁₄FN₂O₄ 0.6H₂O として

計算値 (%) : C, 62.93; H, 5.89; F, 3.56; N, 7.86.

10 分析値 (%) : C, 62.68; H, 5.86; F, 3.47; N, 7.83.

1,6-ナフチリジン骨格を持つ化合物として、以下の化合物を合成した。

実施例 A-1



5 A-1 3-ベンジル-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

1) 文献 (特開昭 64-16764) 記載の方法に準じて、文献 (US 4973695) 既知化合物 2-ベンジル-2-プロペナール (27.78 g, 190 mmol) と、文献 (Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 3236.) 既知化合物 2-アミノプタンジカルボン酸 ジエチルエ
 10 テル (29.95 g, 160 mmol) を反応させた後、4N 水酸化ナトリウム (160 ml, 640 mmol) でアルカリ加水分解して、2-ベンジルピリジン-2,3-ジカルボン酸 a-2 (23.22 g) を収率 56% で得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.09 (2H, s) 7.20-7.35 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

15

2) 上記化合物 2 (2.52 g, 9.80 mmol) を無水酢酸中、120°C で 2 時間加熱後、溶媒を留去し、得られた酸無水物を文献 (J. Med. Chem., 1989, 32, 827.) 記載の方法に準じて、加イソプロピルアルコール分解、続く酸塩化物の還元によって
 5-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸 イソプロピルエステル
 20 a-3 (560 mg) を収率 20% で得た。

NMR (CDCl $_3$) δ : 1.44 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 3.69 (1H, brt, $J=6.9$ Hz), 4.04 (2H, s), 4.75 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.34 (1H, sec, $J=6.3$ Hz), 7.15-7.33 (5H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

25 3) 上記化合物 a-3 (550 mg, 1.93 mmol) を文献 (WO02/30930) 記載の方法に

準じて、N-トシルグリシン メチルエステルと光延反応に付した後、1M ナトリウムメトキシドで閉環させ、A-1 (557 mg) を収率 85% で得た。

融点: 174°C

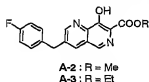
元素分析: $C_{17}H_{14}N_2O_3$ として

- 5 計算値 (%): C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52.

分析値 (%): C, 69.40; H, 4.78; N, 9.34.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.12(3H, s), 4.25(2H, s), 7.22-7.39(5H, m), 7.98(1H, m), 8.76(1H, s), 9.10(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.76(1H, s).

- 10 実施例 A-1 の方法に準じて、以下の化合物 A-2, 3 を合成した。



実施例 A-2

A-2 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メ

- 15 チルエステル

融点: 218-219°C

元素分析: $C_{17}H_{13}FN_2O_3$ として

計算値 (%): C, 65.38; H, 4.20; N, 8.97.

分析値 (%): C, 65.19; H, 4.19; N, 8.90.

- 20 NMR($CDCl_3$) δ : 4.13(3H, s), 4.23(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.97(1H, m), 8.77(1H, s), 9.08(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.77(1H, s).

実施例 A-3

A-3 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 エ

- 25 チルエステル

融点: 209-211°C

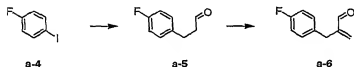
元素分析: $C_{18}H_{16}FN_2O_3$ として

計算値 (%): C, 66.25; H, 4.63; N, 8.58.

分析値 (%): C, 66.03; H, 4.44; N, 8.47.

NMR(CDCl₃) δ: 1.53(3H, t, J=7.1Hz), 4.22(2H, s), 4.60(2H, q, J=7.2Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.96(1H, m), 8.77(1H, s), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 11.93(1H, s).

2-(4-フルオロベンジル)-2-プロペナル 6 は、以下に示す方法によって合成した。



10

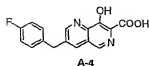
1) 文献 (Chem. Commun., 1984, 1287) 記載の方法に準じて、4-フルオロヨードベンゼン (50 g, 225 mmol) とアリルアルコール (23 ml, 337 mmol) を酢酸パラジウム存在下、Heck 反応に付し、減圧蒸留 (94-96°C, 7mmHg) によって 3-(4-フルオロフェニル)プロピオナル a-5 (27.5 g) を収率 80% で得た。

15 NMR(CDCl₃) δ: 2.78-2.79(2H, m), 2.98(2H, t, J=7.4Hz), 6.94-7.00(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 9.81(1H, t, J=1.2Hz).

2) 上記化合物 a-5 (53 g, 348 mmol) を 37%ホルマリン (31.2 ml) と、ジエチルアミン塩酸塩 (38.3 g) 中で、110°C 1 時間加熱した後、エーテルを加え、3 回水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧蒸留 (101-103°C, 8mmHg) に
 20 によって、2-(4-フルオロベンジル)-2-プロペナル a-6 (45.3 g) を収率 79% で得た。
 NMR(CDCl₃) δ: 3.54(2H, s), 6.07(1H, d, J=0.6Hz), 6.11(1H, t, J=1.4Hz), 6.94-7.01(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 9.59(1H, s).

25 実施例 A-4

A-4 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸



- 上記化合物 A-2 (156 mg, 0.5 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に、2N 水酸化ナトリウム (1 ml) を加え、1 時間半加熱還流した。冷却後、
 5 2N 塩酸を加え、溶媒を濃縮した。析出した結晶を濾取し、水、エーテルで洗浄した。さらにアセトンで結晶を洗浄し、A-4 (72 mg) を収率 48% で得た。

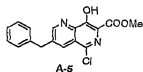
融点: 257°C

FABMS: m/z 299(M+H)⁺

- NMR(DMSO-d₆) δ : 4.19(2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.34-7.39(2H, m), 8.21(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.40(1H, s), 8.88(1H, d, $J=2.1$ Hz).

実施例 A-5

A-5 3-ベンジル-5-クロロ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



- 上記化合物 A-1 (118 mg, 0.4 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 ml) に、N-クロロスクシンイミド (59 mg, 0.44 mmol) を加え、30 分加熱還流した。冷却後、溶媒を濃縮しメタノールを加えた。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄した。得られた結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、A-5 (69 mg) を
 15 収率 52% で得た。

融点: 209-210°C

元素分析: C₁₇H₁₅ClN₂O₃ として

計算値 (%): C, 62.11; H, 3.99; N, 8.52.

分析値 (%): C, 62.17; H, 3.90; N, 8.44.

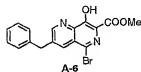
- 25 NMR(CDCl₃) δ : 4.11(3H, s), 4.28(2H, s), 7.22-7.39(5H, m), 8.34(1H, dt, $J=0.9$,

2.1Hz), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 11.78(1H, s).

実施例 A-6

A-6 3-ベンジル-5-ブロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチ

5 ルエステル



上記化合物 A-1 (106 mg, 0.36 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 ml) に、N-プロモスクシンイミド (71 mg, 0.4 mmol) を加え、室温で 1 時間半攪拌した。

- 10 反応液に、0.5M チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を水で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄した。得られた結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、A-6 (108 mg) を収率 81% で得た。

融点：213-214°C

- 15 元素分析：C₁₇H₁₃BrN₂O₃ として

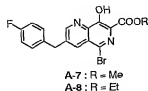
計算値 (%): C, 54.71; H, 3.51; N, 7.51.

分析値 (%): C, 54.77; H, 3.35; N, 7.35.

NMR(CDCl₃) δ: 4.11(3H, s), 4.29(2H, s), 7.22-7.39(5H, m), 8.30(1H, dt, J=0.9, 2.1Hz), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 11.77(1H, s).

20

実施例 A-6 の方法に準じて、以下の化合物 A-7, 8 を合成した。



実施例 A-7

A-7 5-ブロモ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 234-236°C

元素分析: $C_{17}H_{12}BrFN_2O_3$ として

5 計算値 (%): C, 52.19; H, 3.09; N, 7.16.

分析値 (%): C, 52.29; H, 2.99; N, 7.05.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.11(3H, s), 4.26(2H, s), 7.02-7.09(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 8.28(1H, dt, $J=0.9, 2.1$ Hz), 9.05(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.78(1H, s).

10 実施例 A-8

A-8 5-ブロモ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 エチルエステル

融点: 154-155°C

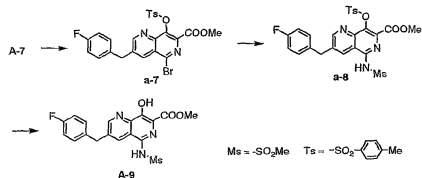
元素分析: $C_{18}H_{14}BrFN_2O_3$ として

15 計算値 (%): C, 53.35; H, 3.48; N, 6.91.

分析値 (%): C, 53.42; H, 3.14; N, 6.91.

NMR($CDCl_3$) δ : 1.51(3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.26(2H, s), 4.59(2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.03-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 8.27(1H, m), 9.04(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.93(1H, s).

20 実施例 A-9



A-9 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルアミノ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 上記化合物 A-7 (3.28 g, 8.38 mmol) とトリエチルアミン (1.67 ml, 12 mmol) の塩化メチレン溶液 (60 ml) に、塩化トシル (1.60 g, 8.4 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。さらに、塩化トシル (160 mg, 0.84 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。析出した結晶を濾取し、イソプロパノール-アセトンで洗浄して、a-7 (4.08 g) を収率 89% で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.44(3H, s), 3.80(3H, s), 4.22(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.16-7.20(2H, m), 7.32(2H, d, J=8.1Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz), 8.28(1H, m), 8.88(1H, d, J=2.1Hz).

2) 文献 (Org. Lett., 2000, 2, 1101.) 記載の方法に準じて、窒素気流下、上記化合物 a-7 (613 mg, 1.12 mmol) とメタンスルホンアミド (127 mg, 1.34 mmol) を酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol)、キサントボス (43 mg, 0.075 mmol) と炭酸セシウム (489 mg, 1.5 mmol) 存在下、ジオキサン中で 2 時間加熱還流して、化合物 a-8 (618 mg) を収率 98% で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.43(3H, s), 3.16(3H, s), 3.85(3H, s), 4.09(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.31(2H, d, J=7.8Hz), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 8.56(1H, m), 8.62(1H, d, J=2.1Hz), 12.23(1H, s).

3) 上記化合物 a-8 (150 mg, 0.27 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3 ml) に、氷冷下、1M ナトリウムメトキシド (0.81 ml, 0.81 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸を加え中和し、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去して得られた結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、A-9 (59 mg) を収率 54% で得た。

融点: 205-210°C

FABMS: m/z 406(M+H)⁺

NMR(DMSO-d₆) δ : 3.53(3H, s), 3.94(3H, s), 4.26(2H, s), 7.16(2H, dd, J=8.9,

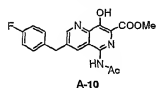
8.9Hz), 7.39(2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 8.56(1H, s), 9.14(1H, d, J=1.8Hz), 10.79(1H, brs), 11.23(1H, brs).

実施例 A-9 の方法に準じて、以下の化合物 A-10, 11 を合成した。

5

実施例 A-10

A-10 5-アセチルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



10

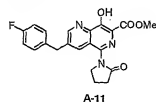
融点: 263-267°C

FABMS: m/z 370(M+H)⁺

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.15(3H, s), 3.93(3H, s), 4.25(2H, s), 7.15(2H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.36(2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 8.18(1H, d, J=1.8Hz), 9.08(1H, d, J=1.8Hz),

15 10.51(1H, s), 11.24(1H, brs).

実施例 A-11



20 A-11 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

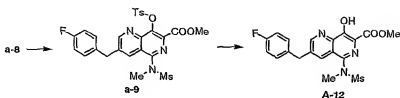
融点: 260-262°C

FABMS: m/z 396(M+H)⁺

NMR(CDCl₃) δ: 2.31(2H, tt, J=7.5, 7.5Hz), 2.66(2H, t, J=8.1Hz), 4.08(3H, s),

4.13(2H, t, J=6.9Hz), 4.21(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.98(1H, m), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 11.70(1H, s).

実施例 A-12



A-12 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(N-メチル)メタンズルホニルアミノ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 1) 上記化合物 8 (306 mg, 0.55 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に炭酸セシウム (176 mg, 0.54 mmol) とヨウ化メチル (0.084 ml, 0.54 mmol) を加え、窒素気流下室温で一晩攪拌した。さらに、炭酸セシウム (117 mg, 0.36 mmol) とヨウ化メチル (0.022 ml, 0.36 mmol) を追加し、3 日間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、a-9 (233 mg) を収率 74% で得た。

NMR(CDCl₃) δ: 2.42(3H, s), 3.17(3H, s), 3.42(3H, s), 3.86(3H, s), 4.17(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.05-7.17(2H, m), 7.29(2H, d, J=7.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz), 8.47(1H, m), 8.76(1H, d, J=2.1Hz).

- 2) 上記化合物 a-9 から実施例 A-9 の (3) の方法に準じて、化合物 A-12 を合成した。

融点: 190-192°C

元素分析: C₁₈H₁₈FN₃O₅S として

計算値 (%): C, 54.41; H, 4.33; N, 10.02.

- 分析値 (%): C, 54.13; H, 4.04; N, 9.84.

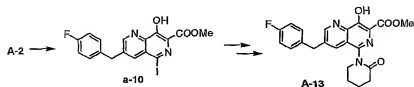
NMR(CDCl₃) δ: 3.20(3H, s), 3.36(3H, s), 4.07(3H, s), 4.23(2H, s), 6.99-7.05(2H,

m), 7.16-7.21(2H, m), 8.46(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.21(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 11.81(1H, s).

実施例 A-13

A-13 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-

5 1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



1) 上記化合物 A-2 (3.56 g, 11.4 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (200 ml) に、N-ヨードスクシンイミド (3.06 g, 13.6 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。

10 反応液を減圧留去し、残渣に、クロロホルムを加え、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、a-10 (4.97 g) を収率 99% で得た。

NMR(CDCl_3) δ : 4.10(3H, s), 4.27(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 8.10(1H, m), 8.99(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 11.76(1H, s).

15 2) 上記化合物 a-10 から実施例 9 の方法に準じて、化合物 A-13 を合成した。

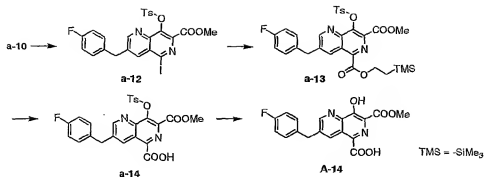
融点: 260-264°C

FABMS: m/z 410(M+H)⁺

NMR(CDCl_3) δ : 1.99(4H, brs), 2.53-2.58(2H, m), 3.41(1H, brs), 4.08(3H, s), 4.21(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.65(1H, m), 9.01(1H, d,

20 $J=2.1\text{Hz}$), 11.84(1H, s).

実施例 A-14



A-14 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-5,7-カルボン酸
7-メチルエステル

- 5 1) 上記化合物 a-10 を実施例 A-9 の (1) の方法に準じて、化合物 a-12 を合成した。

NMR(CDCl₃) δ: 2.43(3H, s), 3.79(3H, s), 4.22(2H, s), 7.03-7.08(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.31(2H, d, J=7.8Hz), 7.83(2H, d, J=8.1Hz), 8.10(1H, m), 8.82(1H, d, J=2.1Hz).

10

2) 上記化合物 a-12 (592 mg, 1.0 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (12 ml) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.52 ml, 3.0 mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール (1.43 ml, 10 mmol) と酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で 1 日攪拌した。反応液に、希塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、a-13 (490 mg) を収率 80% で得た。

15

NMR(CDCl₃) δ: 0.11(9H, s), 1.18-1.24(2H, m), 2.43(3H, s), 3.83(3H, s), 4.19(2H, s), 4.52-4.58(2H, m), 7.01-7.07(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.31(2H, d, J=7.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz), 8.87(1H, d, J=2.1Hz), 8.93(1H, m).

20

3) 上記化合物 a-13 (480 mg, 0.79 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に、氷冷下、1M フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 ml) を滴下し、室温で

攪拌した。30 分後さらに 1M フッ化テトラブチルアンモニウム (0.8 ml) を滴下し、室温で 30 分攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去して、残渣 a-14 (431 mg) を得た。

- 5 NMR(CDCl₃) δ: 2.43(3H, s), 3.89(3H, s), 4.21(2H, s), 6.99-7.07(2H, m), 7.13-7.19(2H, m), 7.30(2H, d, J=7.8Hz), 7.81(2H, d, J=8.7Hz), 8.84(1H, d, J=2.1Hz), 9.66(1H, m).

- 4) 上記化合物 a-14 から実施例 A-9 の (3) の方法に準じて、化合物 A-14 を合成した。

融点: 184-186°C

元素分析: C₁₈H₁₃FN₂O₆ として

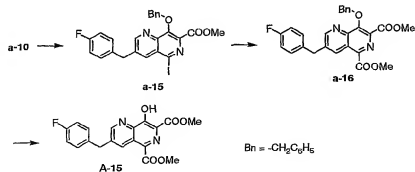
計算値 (%): C, 60.68; H, 3.68; N, 7.86.

分析値 (%): C, 60.46; H, 3.53; N, 7.87.

- 15 NMR(CDCl₃) δ: 4.14(3H, s), 4.26(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 9.09(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, m), 11.04(1H, brs), 12.06(1H, brs).

実施例 A-15

A-15 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-5,7-カルボン酸ジメチルエステル



- 1) 上記化合物 a-10 (8.76 g, 20 mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液 (80 ml) に、DBU (4.48 ml, 30 mmol) と臭化ベンジル (3.56 ml, 30 mmol) を加え、室

温で5時間攪拌した。反応液に、0.5Mクエン酸水溶液、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、a-15 (7.64 g) を収率 72% で得た。

NMR(CDCI₃) δ: 3.94(3H, s), 4.26(2H, s), 5.54(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.19-7.26(2H, m), 7.32-7.41(8H, m), 7.55-7.57(2H, m), 8.13(1H, m), 8.97(1H, d, J=2.1Hz).

10

2) 上記化合物 a-15 (264 mg, 0.5 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.44 ml, 2.5 mmol)、メタノール (0.4 ml, 10 mmol) と酢酸パラジウム (5.6 mg, 0.025 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に、希塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、a-16 (199 mg) を収率 87% で得た。

15

NMR(CDCI₃) δ: 3.96(3H, s), 4.06(8H, s), 4.24(2H, s), 5.70(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.32-7.40(8H, m), 7.55-7.57(2H, m), 9.05(1H, d, J=2.1Hz), 9.18(1H, m).

20

3) 上記化合物 a-16 (115 mg, 0.25 mmol) の塩化メチレン溶液 (3 ml) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、希水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH7.2に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を pH7.2 リン酸緩衝液で洗浄した。溶媒を留去し析出した結晶を、メタノール-クロロホルムで再結晶し、A-15 (69 mg) を収率 74% で得た。

25

融点: 191-194°C

元素分析: C₁₉H₁₆FN₂O₅として

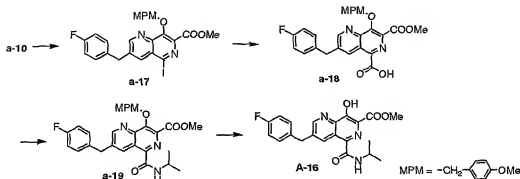
計算値 (%): C, 61.62; H, 4.08; N, 7.56.

分析値 (%): C, 61.86; H, 3.92; N, 7.52.

NMR(CDCl₃) δ: 4.06(3H, s), 4.14(3H, s), 4.25(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 9.23(1H, m), 12.16(1H, brs).

5

実施例 A-16



A-16 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(イソプロピルアミノ)カルボニル-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

10

1) 上記化合物 a-10 (2.32 g, 5.29 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (90ml) に、塩化 4-メトキシベンジル (1.08 ml, 8.0 mmol) と炭酸セシウム (2.82 g, 8.0 mmol) を加え、50℃で一晩加熱撹拌した。冷却後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶をジイソプロピルエーテル-メタノールで再結晶し、a-17 (1.75 g) を収率 59% で得た。

15

NMR(CDCl₃) δ: 3.81(3H, s), 3.95(3H, s), 4.26(2H, s), 5.48(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.04-7.10(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.48(2H, d, J=8.7Hz), 8.13(1H, m), 8.98(1H, d, J=2.4Hz).

20

2) 上記化合物 a-17 から実施例 A-14 の (2) (3) の方法に準じて、化合物 a-18 を合成した。

NMR(CDCl₃) δ: 3.81(3H, s), 3.96(3H, s), 4.25(2H, s), 5.76(2H, s), 6.88(2H, d,

J=8.4Hz), 7.01-7.07(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 9.07(1H, d, J=2.4Hz), 9.73(1H, m), 11.42(1H, brs).

- 3) 上記化合物 a-18 (130 mg, 0.27 mmol) の塩化メチレン溶液 (4 ml) に、
 5 イソプロピルアミン (0.026 ml, 0.3 mmol)、WSCD 塩酸塩 (58 mg, 0.3 mmol) と HOBt (5 mg, 0.03 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶をメタノールで洗浄し、a-19 (120 mg) を収率 85% で得た。
- 10 NMR(CDCl₃) δ: 1.32(6H, d, J=6.6Hz), 3.80(3H, s), 3.95(3H, s), 4.20(2H, s), 4.20-4.33(1H, m), 5.58(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 6.98-7.04(2H, m), 7.20-7.24(2H, m), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=8.4Hz), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 9.96(1H, m).

- 15 4) 上記化合物 a-19 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-16 を合成した。

融点: 170-172°C

元素分析: C₂₁H₂₀FN₃O₄ として

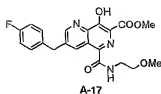
計算値 (%): C, 63.47; H, 5.07; N, 10.57.

- 20 分析値 (%): C, 63.18; H, 5.05; N, 10.52.

NMR(CDCl₃) δ: 1.34(6H, d, J=6.3Hz), 4.12(3H, s), 4.21(2H, s), 4.23-4.37(1H, m), 6.97-7.03(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.91(1H, d, J=8.1Hz), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 9.94(1H, m), 11.86(1H, brs).

- 25 実施例 A-17

A-17 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエチル)アミノカルボニル-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



実施例 A-16 の方法に準じて、化合物 A-17 を合成した。

融点：145-146°C

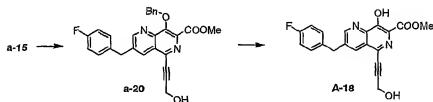
5 元素分析：C₂₁H₂₀FN₃O₅ として

計算値 (%): C, 61.01; H, 4.88; N, 10.16.

分析値 (%): C, 60.89; H, 4.87; N, 10.26.

NMR(CDCl₃) δ: 3.44(8H, s), 3.61-3.73(4H, m), 4.12(3H, s), 4.22(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 8.35(1H, brt), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 9.88(1H, m), 11.91(1H, brs).

実施例 A-18



15 A-18 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-1-プロピニル)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 上記化合物 a-15 (528 mg, 1.0 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に、窒素気流下室温で、プロパルギルアルコール (0.087 ml, 1.5 mmol)、トリエチルアミン (1.39 ml, 10 mmol)、ヨウ化第一銅 (9.5 mg, 0.05 mmol) と PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応液に、0.5M クエン酸水溶液、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を、0.5M クエン酸水溶液、水で洗浄した。濾過後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、a-20 (410 mg)

を収率 90% で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 3.94(3H, s), 4.24(2H, s), 4.62(2H, s), 5.60(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.32-7.41(3H, m), 7.55-7.58(2H, m), 8.39(1H, m), 9.01(1H, d, J=2.1Hz).

5

2) 上記化合物 a-20 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-18 を合成した。

融点: 205-208°C

元素分析: C₂₀H₁₈FN₂O₄ 0.1H₂O として

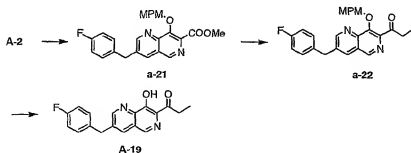
10 計算値 (%): C, 65.25; H, 4.16; N, 7.65.

分析値 (%): C, 64.98; H, 3.99; N, 7.69.

NMR(CDCl₃) δ : 4.11(3H, s), 4.25(2H, s), 4.60(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 8.37(1H, m), 9.04(1H, d, J=2.1Hz), 11.97(1H, s).

15 実施例 A-19

A-19 1-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリン-7-イル] プロパン-1-オン



20

1) 上記化合物 A-2 から実施例 A-16 の (1) の方法に準じて、化合物 a-21 を合成した。

NMR(CDCl₃) δ : 3.81(3H, s), 3.97(3H, s), 4.22(2H, s), 5.52(2H, s), 6.90(2H, d, J=9.0Hz), 7.03-7.08(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.7Hz), 8.01(1H,

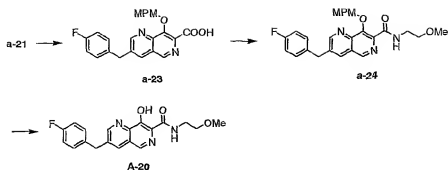
m), 8.97(1H, s), 9.07(1H, d, J=2.1Hz).

- 2) 上記化合物 a-21 (303 mg, 0.70 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (6 ml) に、窒素気流、ドライアイス-アセトン浴冷却下、1M 臭化エチルマグネシウム
- 5 (0.84 ml) を加え、同温度で 4 時間半攪拌した。反応液に、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、a-22 (200 mg) を収率 66% で得た。
- NMR(CDCl₃) δ: 1.78(3H, t, J=7.2Hz), 3.06(2H, q, J=7.2Hz), 3.80(3H, s),
- 10 4.22(2H, s), 5.49(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.02-7.08(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.48(2H, d, J=8.7Hz), 7.99(1H, m), 8.93(1H, s), 9.06(1H, d, J=2.1Hz).

- 3) 上記化合物 a-22 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-19 を合成した。
- 15 融点: 159°C
- 元素分析: C₁₈H₁₆FN₂O₂ として
- 計算値 (%): C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03.
- 分析値 (%): C, 69.80; H, 4.81; N, 9.02.
- NMR(CDCl₃) δ: 1.29(3H, t, J=7.7Hz), 3.38(2H, q, J=7.5Hz), 4.22(2H, s), 7.02-
- 20 7.08(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.95(1H, m), 8.69(1H, s), 9.06(1H, d, J=2.4Hz), 13.40(1H, s).

実施例 A-20

- A-20 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸
- 25 (2-メトキシエチル)アミド



- 1) 上記化合物 a-21 (310 mg, 0.72 mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール溶液 (4 ml) に、氷冷下、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。さらに、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に希塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去して a-23 (319 mg) を定量的に得た。
- NMR(CDCl₃) δ : 3.79(3H, s), 4.25(2H, s), 5.70(2H, s), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 7.04-7.10(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.7Hz), 8.03(1H, m), 8.92(1H, s), 9.12(1H, d, J=2.1Hz).

- 2) 上記化合物 a-23 から実施例 A-16 の (3) の方法に準じて、化合物 a-24 を合成した。
- NMR(CDCl₃) δ : 3.36(3H, s), 3.56(2H, t, J=5.1Hz), 3.67(2H, t, J=5.4Hz), 3.80(3H, s), 4.20(2H, s), 5.52(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.03-7.09(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.55(2H, d, J=8.7Hz), 7.99(1H, m), 8.20(1H, brt), 8.96(1H, s), 9.06(1H, d, J=2.4Hz).

- 3) 上記化合物 a-24 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-20 を合成した。

融点: 147-150°C

元素分析: C₁₉H₁₈FN₃O₃ として

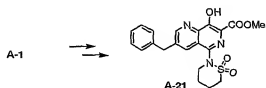
計算値 (%): C, 64.22; H, 5.11; N, 11.82.

分析値 (%): C, 63.82; H, 4.97; N, 11.65.

NMR(CDCl₃) δ: 3.43(3H, s), 3.60-3.73(4H, m), 4.21(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.17-7.21(2H, m), 7.91(1H, s), 8.34(1H, brt), 8.57(1H, s), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 13.35(1H, s).

5 実施例 A-21

A-21 3-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



- 10 文献 (WO02/30930) 記載の方法に準じて、上記化合物 A-1 から 3 工程で化合物 A-21 を合成した。

融点: 186°C

元素分析: C₂₁H₂₁N₃O₆S として

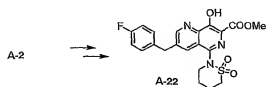
計算値 (%): C, 59.00; H, 4.95; N, 9.80.

- 15 分析値 (%): C, 58.85; H, 4.81; N, 9.84.

NMR(CDCl₃) δ: 2.41-2.58(4H, m), 3.19-3.23(1H, m), 3.65-3.65(2H, m), 4.07(3H, s), 4.11-4.19(1H, m), 4.25(2H, s), 7.21-7.35(5H, m), 8.42(1H, m), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 11.71(1H, s).

20 実施例 A-22

A-22 3-(4-フルオロベンジル)-5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



- 25 文献 (WO02/30930) 記載の方法に準じて、上記化合物 A-2 から 3 工程で化合物

A-21 を合成した。

融点：183-185℃

元素分析：C₂₁H₂₀N₃O₅S とし

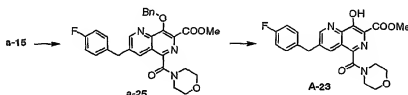
計算値 (%)：C, 56.62; H, 4.53; N, 9.43, F, 4.26; S, 7.20.

5 分析値 (%)：C, 56.60; H, 4.33; N, 9.28, F, 4.33; S, 7.11.

NMR(CDCl₃) δ：1.60-1.80(1H, m), 2.30-2.70(3H, m), 3.10-3.30(1H, m), 3.50-3.90(2H, m), 4.08(3H, s), 4.1-4.3(1H, m), 4.23(2H, s), 6.95-7.10(2H, m), 7.13-7.22(2H, m), 8.38-8.42(1H, m), 8.98-9.02(1H, m), 11.03(1H, s).

10 実施例 A-23

A-23 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(モルホリンカルボニル)-1,6-ナフチリン-7-カルボン酸 メチルエステル



15

1) 上記化合物 a-15 (264 mg, 0.5 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、モルホリン (0.44 ml, 5.0 mmol) と酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液に、0.5M クエン酸水溶液、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。

20 有機層を、水で 2 回洗浄し、濾過後、溶媒留去した。析出した結晶をメタノールで洗浄し、a-25 (195 mg) を収率 76% で得た。NMR(CDCl₃) δ：3.42-3.45(2H, m), 3.62-3.65(2H, m), 3.81-3.91(4H, m), 3.93(3H, s), 4.20(2H, s), 5.61(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.33-7.42(3H, m), 7.55-7.58(2H, m), 8.30(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.4Hz).

25

2) 実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-23 を合成した。

融点：235-236°C

元素分析：C₂₂H₃₀FN₃O₅ として

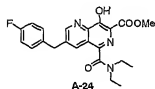
計算値 (%)：C, 62.11; H, 4.74; N, 9.88; F, 4.47.

分析値 (%)：C, 61.99; H, 4.66; N, 9.90; F, 4.66.

- 5 NMR(CDCl₃) δ：3.42-3.46(2H, m), 3.60-3.63(2H, m), 3.80-3.83(2H, m), 3.87-3.90(2H, m), 4.10(3H, s), 4.21(2H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.15-7.21(2H, m), 8.28(1H, s), 9.05(1H, s), 11.94(1H, brs).

実施例 A-24

- 10 A-24 5-(ジエチルアミノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



実施例 A-23 の方法に準じて、化合物 A-24 を合成した。

- 15 融点：179-180°C

元素分析：C₂₂H₂₃FN₃O₄ 0.9H₂O として

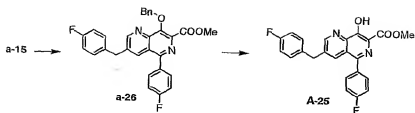
計算値 (%)：C, 61.79; H, 5.61; N, 9.83; F, 4.44.

分析値 (%)：C, 61.88; H, 5.70; N, 9.94; F, 4.63.

- 20 NMR(CDCl₃) δ：1.13(3H, t, J=7.2Hz), 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 3.17(2H, q, J=7.2Hz), 3.61(2H, q, J=7.2Hz), 4.09(3H, s), 4.20(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 8.11(1H, d, J=2.2Hz), 9.05(1H, d, J=2.1Hz), 11.92(1H, brs).

実施例 A-25

- 25 A-25 3-(4-フルオロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



- 1) 上記化合物 a-15 (264 mg, 0.5 mmol) と 4-フルオロフェニルボロン酸 (84 mg, 0.6 mmol) を酢酸パラジウム (5.6 mg, 0.025 mmol)、キサントポス (22 mg, 0.05 mmol) と炭酸セシウム (244 mg, 0.75 mmol) 存在下、ジオキサン中で 4 時間加熱還流した。反応液に、0.5M クエン酸水溶液、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を、水で 2 回洗浄し、濾過後、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、メタノールで再結晶し、化合物 a-26 (171 mg) を収率 69% で得た。
- 10 NMR(CDCl₃) δ: 3.95(3H, s), 4.16(2H, s), 5.59(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.13-7.24(4H, m), 7.34-7.43(2H, m), 7.60-7.64(5H, m), 8.11(1H, m), 9.04(1H, d, J=2.1Hz).

- 2) 上記化合物 a-26 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-25 を合成した。

融点: 195-196°C

元素分析: C₂₃H₁₆F₂N₂O₃ として

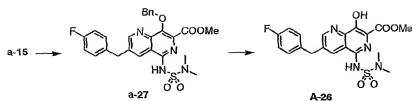
計算値 (%): C, 67.98; H, 3.97; N, 6.89; F, 9.35.

分析値 (%): C, 68.06; H, 3.89; N, 7.08; F, 9.68

- 20 NMR(CDCl₃) δ: 4.10(3H, s), 4.16(2H, s), 6.98-7.03(2H, m), 7.10-7.23(4H, m), 7.55-7.59(2H, m), 8.05(1H, d, J=2.0Hz), 9.05(1H, d, J=2.0Hz), 11.82(1H, s).

実施例 A-26

- A-26 5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル



1) 上記化合物 a-15 から実施例 A-9 の (2) の方法に準じて、化合物 a-27 を合成した。

- 5 NMR(CDCl₃) δ : 2.84(6H, s), 3.94(3H, s), 4.17(2H, s), 5.33(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.34-7.42(3H, m), 7.53-7.55(2H, m), 8.66(1H, m), 8.97(1H, d, J=2.4Hz), 11.82(1H, s).

- 2) 上記化合物 a-27 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-26 を合成した。

融点 : 159-160°C

元素分析 : C₁₉H₁₉FN₄O₆S とし

計算値 (%) : C, 52.53; H, 4.41; N, 12.90; F, 4.37; S, 7.38.

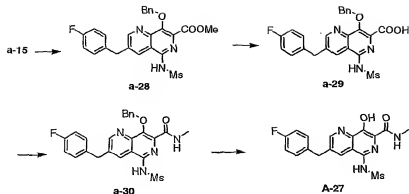
分析値 (%) : C, 52.56; H, 4.14; N, 12.94; F, 4.50; S, 7.49

- 15 NMR(CDCl₃) δ : 2.82(6H, s), 4.09(3H, s), 4.17(2H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 8.66(1H, s), 8.98(1H, s), 10.30(1H, s), 11.53(1H, s).

実施例 A-27

A-27 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(メタンスルホニルアミノ)-1,6-ナ

- 20 フチリジン-7-カルボン酸メチルアミド



1) 上記化合物 a-15 から実施例 A-9 の (2) の方法に準じて、化合物 a-28 を合成した。

- 5 NMR(CDCl₃) δ: 3.14(3H, s), 3.95(3H, s), 4.17(2H, s), 5.35(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.35-7.42(3H, m), 7.52-7.55(2H, m), 8.67(1H, d, J=2.1Hz), 8.99(1H, d, J=2.1Hz), 12.11(1H, s).

- 2) 上記化合物 a-28 (1.49 g, 3.0 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン-ジメチルスルホキシド (100 ml) 溶液に、1N 水酸化ナトリウム (9 ml) を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、0.5M クエン酸水溶液、さらに 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 2 回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル-アセトンで洗浄し、a-29 (1.31 g) を収率 91% で得た。
- 10 一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、0.5M クエン酸水溶液、さらに 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 2 回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル-アセトンで洗浄し、a-29 (1.31 g) を収率 91% で得た。

- NMR(CDCl₃) δ: 3.14(3H, s), 4.19(2H, s), 5.72(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.41(5H, brs), 8.71(1H, d, J=2.1Hz), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 11.99(1H, brs).
- 15 7.23(2H, m), 7.41(5H, brs), 8.71(1H, d, J=2.1Hz), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 11.99(1H, brs).

3) 上記化合物 a-29 から実施例 A-16 の (3) の方法に準じて、化合物 a-30 を合成した。

- 20 NMR(CDCl₃) δ: 2.78(3H, d, J=5.0Hz), 3.12(3H, s), 4.17(2H, s), 5.48(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.43(5H, s), 7.92(1H, d, J=4.4Hz), 8.72(1H, d, J=2.3Hz), 8.97(1H, d, J=2.3Hz), 12.36(1H, s).

4) 上記化合物 a-30 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-27 を合成した。

融点: 234-235°C

元素分析: $C_{18}H_{17}FN_4O_4S$ として

5 計算値 (%): C, 53.46; H, 4.24; N, 13.85; F, 4.70; S, 7.93.

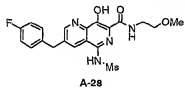
分析値 (%): C, 53.51; H, 4.14; N, 13.87; F, 4.76; S, 7.87

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.95(3H, d, $J=4.9$ Hz), 3.43(3H, s), 4.25(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.35-7.41(2H, m), 8.29(1H, d, $J=4.7$ Hz), 8.54(1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.11(1H, d, $J=2.0$ Hz), 10.70(1H, brs), 12.05(1H, s), 13.55(1H, s).

10

実施例 A-28

A-28 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルアミノ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド



15

実施例 A-27 の方法に準じて、化合物 A-28 を合成した。

融点: 241-242°C

元素分析: $C_{20}H_{21}FN_4O_6S$ として

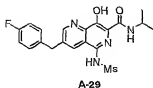
計算値 (%): C, 53.56; H, 4.72; N, 12.49; F, 4.24; S, 7.15.

20 分析値 (%): C, 53.59; H, 4.55; N, 12.55; F, 4.22; S, 7.12

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.33(3H, s), 3.42(3H, s), 3.47-3.59(4H, m), 4.24(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.35-7.41(2H, m), 8.26(1H, t, $J=5.5$ Hz), 8.58(1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.12(1H, d, $J=2.0$ Hz), 10.78(1H, s), 13.13(1H, s).

25 実施例 A-29

A-29 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルアミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 イソプロピルアミド



実施例 A-27 の方法に準じて、化合物 A-29 を合成した。

融点：167-168°C

5 元素分析：C₂₀H₂₁FN₂O₄S として

計算値 (%): C, 55.54; H, 4.89; N, 12.96; F, 4.89; S, 7.41.

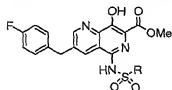
分析値 (%): C, 55.53; H, 4.79; N, 12.87; F, 4.39; S, 7.44

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.26(6H, d, J=6.6Hz), 3.39(3H, s), 4.07-4.17(1H, m), 4.24(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.36-7.41(2H, m), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.59(1H,

10 d, J=1.8Hz), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 13.02(1H, s).

実施例 A-30 ~ A-33

実施例 A-26 の方法に準じて、化合物 A-30 ~ A-33 を合成した。



A-30: R = -i-Pr
A-31: R = -C₆H₄-(4-F)
A-32: R = -Et
A-33: R = -CH₂Ph

15

A-30. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(イソプロピルスルホニル)アミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点：138-139°C

元素分析：C₂₀H₂₀F₁N₂O₆S₁ として

20 計算値 (%): C, 55.42; H, 4.65; N, 9.69; F, 4.38; S, 7.40.

分析値 (%): C, 55.48; H, 4.41; N, 9.77; F, 4.22; S, 7.21

NMR(CDCl₃) δ : 1.43(6H, d, J=6.9Hz), 3.30(1H, m), 4.09(3H, s), 4.18(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 8.62(1H, d, J=2.3Hz), 8.99(1H, d, J=2.3Hz), 10.36(1H, s), 11.87(1H, s).

25

A-31. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 180-181°C

元素分析: $C_{28}H_{17}F_2N_3O_5S_1$ として

5 計算値 (%): C, 56.90; H, 3.53; N, 8.66; F, 7.83; S, 6.61.

分析値 (%): C, 56.88; H, 3.38; N, 8.78; F, 7.60; S, 6.37

NMR($CDCl_3$) δ : 4.14(3H, s), 4.15(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.11-7.20(4H, m), 7.98-8.03(2H, m), 8.64(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.97(1H, d, $J=2.3$ Hz), 10.27(1H, s), 11.96(1H, s).

10

A-32. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(エチルスルホニル)アミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 197-198°C

元素分析: $C_{16}H_{18}F_1N_3O_5S_1$ として

15 計算値 (%): C, 54.41; H, 4.33; N, 10.02; F, 4.53; S, 7.64.

分析値 (%): C, 54.41; H, 4.03; N, 10.09; F, 4.30; S, 7.45

NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.20(2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.10(3H, s), 4.17(2H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 8.65(1H, s), 9.00(1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.35(1H, s), 11.87(1H, s).

20

A-33. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ベンジルスルホニル)アミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 203-204°C

元素分析: $C_{24}H_{20}F_1N_3O_5S_1$ として

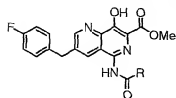
25 計算値 (%): C, 59.87; H, 4.19; N, 8.73; F, 3.95; S, 6.66.

分析値 (%): C, 60.00; H, 4.00; N, 8.87; F, 3.77; S, 6.38

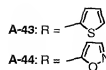
NMR($CDCl_3$) δ : 4.04(3H, s), 4.18(2H, s), 4.40(2H, s), 7.03-7.34(9H, m), 8.66(1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.99(1H, d, $J=2.3$ Hz), 10.22(1H, s), 11.44(1H, s).

実施例 A-34 ~ A-44

実施例 A-26 の方法に準じて、化合物 A-34 ~ A-44 を合成した。



A-34: R = -CH₂CH₂OMe
 A-35: R = -Ph
 A-36: R = -NMe₂
 A-37: R = -i-Pr
 A-38: R = -Et
 A-39: R = -n-propyl
 A-40: R = -n-hexyl
 A-41: R = -CH₂CO₂Et
 A-42: R = -OEt



- 5 A-34. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシ-1-プロピオニル)アミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 205-206°C

NMR (CDCl₃) δ: 2.72 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.42 (3H, s), 3.76 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.98 - 7.08 (2H, m), 7.15 - 7.25 (2H, m), 8.00 (1H, s),

- 10 8.40 (1H, brs), 9.02 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.69 (1H, brs).

A-35. 5-ベンゾイルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 209-210°C

- 15 元素分析: C₂₄H₁₈FN₃O₄ として

計算値 (%): C, 66.82; H, 4.21; N, 9.74; F, 4.40.

分析値 (%): C, 66.91; H, 4.17; N, 9.69; F, 4.28.

NMR (CDCl₃) δ: 4.10 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.94 - 7.04 (2H, m), 7.12 - 7.22 (2H, m), 7.50 - 7.67 (3H, m), 7.90 - 8.60 (4H, m), 9.30 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.66

- 20 (1H, brs).

A-36. 5-(3,3-ジメチルウレイド)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 244-245°C

- 25 元素分析: C₂₀H₁₉FN₄O₄ として

計算値 (%): C, 60.80; H, 4.81; N, 14.06; F, 4.77.

分析値 (%): C, 60.01; H, 4.69; N, 13.76; F, 4.65.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.95 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.12 – 7.22 (2H, m),
7.32 – 7.42 (2H, m), 7.97 (1H, s), 9.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.06 (1H, s), 11.15
5 (1H, brs).

A-37. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(イソブチルアミノ)[1,6]ナフチ
リジン-7-カルボン酸メチル

融点: 248-252°C

10 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.08(3H, d, J=6.9Hz), 2.69(1H, sep, J=6.9Hz), 3.92(3H, s),
4.27(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.73(1H, s), 9.12(1H, s),
10.40(1H, s), 11.26(1H, br s).

A-38. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(プロピオニルアミノ)[1,6]ナフチ
15 リジン-7-カルボン酸メチル

融点: 232-235.5°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.09(3H, t, J=7.5Hz), 2.43(2H, q, J=7.5Hz), 3.92(3H, s),
4.26(2H, s), 7.12-7.19(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.01(1H, s), 9.10(1H, s),
10.43(1H, s), 11.23(1H, br s).

20

A-39. 5-[(シクロプロパンカルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロ
キシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 253-256°C

25 NMR(DMSO- d_6) δ : 0.75-0.84(4H, m), 1.92(1H, br s), 3.92(3H, s), 4.26(2H, s),
7.12-7.21(2H, m), 7.31-7.38(2H, m), 7.86(1H, s), 9.10(1H, s), 10.77(1H, s),
11.23(1H, br s).

A-40. 5-[(シクロヘキサンカルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロ
キシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点： 254-258℃

NMR(CDCI₃) δ: 1.24-1.39(3H, m), 1.40-1.55(2H, m), 1.68-1.76(1H, m), 1.80-1.96(4H, m), 2.33(1H, br s), 4.08(3H, s), 4.21(2H, s), 7.00-7.09(2H, m), 7.16-7.24(2H, m), 7.74(1H, br s), 7.81(1H, br s), 9.05(1H, d, J=2.0Hz), 11.65(1H, br s).

5

A-41. 5-[[[エトキシカルボニル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点： 208-210.5℃

10 NMR(DMSO-d₆) δ: 1.21(3H, t, J=7.0Hz), 3.62(2H, s), 3.93(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.24(2H, s), 7.10-7.19(2H, m), 7.31-7.38(2H, m), 8.28(1H, br s), 9.11(1H, d, J=2.0Hz), 10.82(1H, s), 11.28(1H, br s).

A-42. 5-[[[エトキシカルボニル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

15

融点： 247-249℃

元素分析： C₂₀H₁₈FNO₅として

計算値 (%): C, 60.15; H, 4.54; N, 10.52; F, 4.76.

分析値 (%): C, 60.03; H, 4.50; N, 10.55; F, 4.64.

20 NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, s), 7.11 - 7.21 (2H, m), 7.32 - 7.42 (2H, m), 8.15 (1H, s), 9.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.92 (1H, s), 11.24 (1H, brs).

A-43. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[[チオフエン-2-カルボニル]アミノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

25

融点： 204-205℃

元素分析： C₂₂H₁₆FN₃O₄Sとして

計算値 (%): C, 60.40; H, 3.69; N, 9.61; F, 4.34; S, 7.33.

分析値 (%): C, 60.44; H, 3.75; N, 9.57; F, 4.21; S, 7.03.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.06 – 7.16 (2H, m), 7.25 – 7.38 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.12 – 8.18 (2H, m), 9.11 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 11.04 (1H, s), 11.34 (1H, brs).

- 5 A-44. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(イソキサゾール-5-カルボニル)アミノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 218-220°C

元素分析: $C_{21}H_{15}FN_4O_5$ として

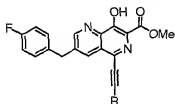
計算値 (%): C, 59.72; H, 3.58; N, 13.26; F, 4.50.

- 10 分析値 (%): C, 59.74; H, 3.71; N, 13.02; F, 4.30.

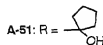
NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.07 – 7.17 (2H, m), 7.30 – 7.40 (3H, m), 8.32 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.12 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 11.46 (1H, s).

- 15 実施例 A-45 ~ A-51

実施例 A-18 の方法に準じて、化合物 A-45 ~ A-51 を合成した。



A-45: R = -CH₂OMe
 A-46: R = -Ph
 A-47: R = -n-Pr
 A-48: R = -CO₂Me
 A-49: R = -CH₂NHCOMe
 A-50: R = -CH₂NHSO₂Me



- 20 A-45. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシ-1-プロピニル)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 190-191°C

元素分析: $C_{21}H_{17}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 66.31; H, 4.50; F, 4.99; N, 7.36.

分析値 (%): C, 66.19; H, 4.37; F, 4.82; N, 7.38.

- 25 NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.34(3H, s), 3.93(3H, s), 4.33(2H, s), 4.46(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.37-7.42(2H, m), 8.33(1H, m), 9.15(1H, d, $J=2.1$ Hz).

A-46. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)-[1,6]-ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 238-239°C

5 元素分析: $C_{25}H_{17}FN_2O_3$ として

計算値 (%): C, 72.81; H, 4.15; F, 4.61; N, 6.79.

分析値 (%): C, 71.88; H, 4.20; F, 4.60; N, 6.81.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.13(3H, s), 4.30(2H, s), 7.07-7.24(2H, m), 7.24-7.27(3H, m), 7.28-7.51 (4H, m), 8.34(1H, brs), 9.10(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.99(1H, s).

10

A-47. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ペンチン-1-イル)-[1,6]-ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 197-198°C

元素分析: $C_{25}H_{15}FN_2O_5$ として

15 計算値 (%): C, 69.83; H, 5.06; F, 5.02; N, 7.40.

分析値 (%): C, 69.67; H, 4.89; F, 4.82; N, 7.50.

NMR($CDCl_3$) δ : 1.04(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64(2H, m), 2.48(2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.10(3H, s), 4.25(2H, s), 7.02-7.09(2H, m), 7.19-7.27(2H, m), 8.28(1H, m), 9.05(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.89(1H, s).

20

A-48. -(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(メトキシカルボニル)エチニル]-[1,6]-ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 171°C

元素分析: $C_{21}H_{15}FN_2O_5$ として

25 計算値 (%): C, 63.96; H, 3.83; F, 4.82; N, 7.10.

分析値 (%): C, 63.93; H, 3.64; F, 4.69; N, 7.21.

NMR($CDCl_3$) δ : 3.89(3H, s), 4.13(3H, s), 4.27(2H, s), 7.02-7.09(2H, m), 7.18-7.26(2H, m), 8.34(1H, m), 9.07(1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.16(1H, s).

A-49. 5-[3-(アセチルアミノ)プロピン-1-イル]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]-ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 209-211°C

元素分析: $C_{22}H_{18}FN_3O_4$ として

5 計算値 (%): C, 64.86; H, 4.45; F, 4.66; N, 10.31.

分析値 (%): C, 64.61; H, 4.42; F, 4.45; N, 10.38.

NMR($CDCl_3$) δ : 2.34(3H, s), 4.12(3H, s), 4.21(2H, s), 4.50(2H, s), 6.55(1H, s), 7.05-7.09(2H, m), 7.15-7.27(2H, m), 8.05(1H, m), 9.06(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.81(1H, s).

10

A-50. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[3-(メタンスルホニルアミノ)プロピン-1-イル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 223-225°C

元素分析: $C_{21}H_{16}FN_2O_6S_1$ として

15 計算値 (%): C, 56.88; H, 4.09; F, 4.28; N, 9.48; S, 7.23.

分析値 (%): C, 56.71; H, 4.08; F, 4.21; N, 9.47; S, 7.35.

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.04(3H, s), 3.93(3H, s), 4.24(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.30(2H, s), 7.13-7.19(2H, m), 7.37-7.42(2H, m), 7.81(1H, t, $J=6.0$ Hz), 8.57(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.13(1H, d, $J=2.1$ Hz).

20

A-51. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 215-216°C

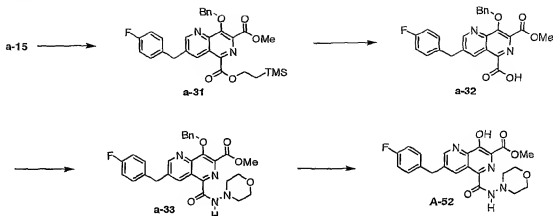
元素分析: $C_{24}H_{21}F_1N_4O_4$ として

25 計算値 (%): C, 68.56; H, 5.03; F, 4.52; N, 6.66.

分析値 (%): C, 68.34; H, 4.97; F, 4.38; N, 6.76.

NMR($CDCl_3$) δ : 1.76-2.05(8H, m), 4.15(3H, s), 4.26(2H, s), 7.03-7.11(2H, m), 7.19-7.27(2H, m), 8.18(1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.07(1H, d, $J=2.3$ Hz), 11.96(1H, s).

実施例 A-52



A-52. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(モルホリン-4-イル)カルバモイル]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

1) 上記化合物 a-15 から実施例 A-14 の (2) の方法に準じて、化合物 a-31 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.54 (2H, m), 5.67 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 9.03 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.08 (1H, m).

2) 上記化合物 a-31 から実施例 A-14 の (3) の方法に準じて、化合物 a-32 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ : 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.77 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.51-7.42 (2H, m), 9.07 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.74 (1H, m), 11.4 (1H, s).

3) 上記化合物 a-32 (283 mg, 0.537 mmol)、4-アミノモルフォリン (0.069 ml, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (150 mg, 0.783 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 mg, 0.06 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を室温下終夜攪拌後、反応液に 10%クエン酸水溶液 (10 ml) を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出有機層をクエン酸水溶液と水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。得られた残渣アモルファスをカラムクロマトグラフィーにて精製後、得られた白色固体をジイソプロピルエー

テルにて洗浄し、目的の a-33 を白色固体 (292 mg) として定量的に得た。

NMR (CDCl_3) δ : 3.01 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.90 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.19 (2H, s), 5.66 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 8.78 (1H, brs), 9.03 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 9.84 (1H, m).

- 5 4) 上記化合物 a-33 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-52 を合成した。

分解点: 229 °C

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$ として

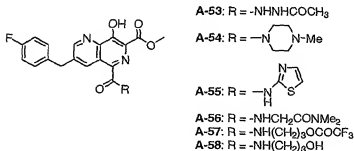
計算値 (%): C, 60.00; H, 4.81; F, 4.31; N, 12.72.

- 10 分析値 (%): C, 59.74; H, 4.73; F, 4.19; N, 12.45.

NMR (CDCl_3) δ : 3.04 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.92 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 4.13 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.20 (2H, m), 8.73 (1H, brs), 9.04 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.81 (1H, m), 11.91 (1H, brs).

15 実施例 A-53 ~ A-58

実施例 A-52 の方法に準じて、化合物 A-53 ~ A-58 を合成した。



- A-53. 5-(N'-アセチル-ヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフテリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 246-248 °C

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_5$ として

計算値 (%): C, 58.25; H, 4.16; F, 4.61; N, 13.59.

分析値 (%): C, 58.15; H, 4.06; F, 4.39; N, 13.45.

NMR (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.83 (1H, brd, J=4.5 Hz), 9.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.64 (1H, m), 9.96 (1H, brd, J=4.5 Hz), 12.03 (1H, s).

A-54. 5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 226-227 °C

元素分析: C₂₃H₂₈FN₄O₄として

計算値 (%): C, 63.00; H, 5.29; F, 4.33; N, 12.78.

分析値 (%): C, 62.95; H, 5.07; F, 4.19; N, 12.68.

- 10 NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.50 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.88 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.18 (2H, m), 8.20 (1H, m), 9.06 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.96 (1H, brs).

A-55. 5-[(チアゾール-2-イル)アミノカルボニル]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

- 15

融点: 198 °C

元素分析: C₂₃H₁₈FN₄O₄Sとして

計算値 (%): C, 57.53; H, 3.45; F, 4.33; N, 12.78; S, 7.31.

分析値 (%): C, 57.38; H, 3.28; F, 4.22; N, 12.62; S, 7.28.

- 20 NMR (CDCl₃) δ: 4.16 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.21 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=3.5 Hz), 9.06 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.91 (1H, m), 11.28 (1H, brs), 12.16 (1H, brs).

A-56. 5-[[ジメチルカルバモイル)メチル]カルバモイル]-3-(4-フルオロベンジル)-

- 25 8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 194-196 °C

元素分析: C₂₂H₂₁FN₄O₅として

計算値 (%): C, 60.00; H, 4.81; F, 4.31; N, 12.72.

分析値 (%): C, 59.93; H, 4.64; F, 4.10; N, 12.49.

NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.29 (2H, d, J=4.5 Hz), 7.02 (2H, m), 7.20 (2H, m), 8.79 (1H, brt, J=4.5 Hz), 9.03 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.45 (1H, m), 12.00 (1H, brs).

- 5 A-57. 5-[3-(2,2,2-トリフルオロアセトキシ)プロピルカルバモイル]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 133-134 °C

元素分析: C₂₃H₁₉F₄N₃O₆として

計算値 (%): C, 54.23; H, 3.76; F, 14.92; N, 8.25.

- 10 分析値 (%): C, 54.20; H, 3.68; F, 12.62; N, 8.17.

NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (2H, tt, J=6.3 Hz, 6.3 Hz), 3.64 (2H, dt, J=6.3 Hz, 6.3 Hz), 4.12 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.51 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.01 (2H, m), 7.21 (2H, m), 8.26 (1H, brt, J=6.3 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.86 (1H, m), 11.88 (1H, brs).

- 15 A-58. 5-[(8-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 184-185 °C

元素分析: C₂₁H₂₀FN₃O₅として

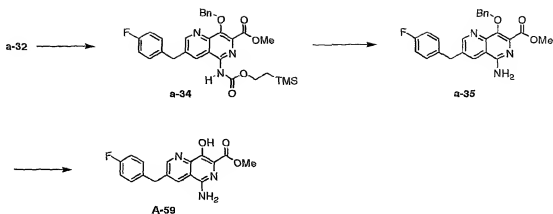
計算値 (%): C, 61.01; H, 4.88; F, 4.60; N, 10.16.

- 20 分析値 (%): C, 60.94; H, 4.88; F, 4.42; N, 10.14.

NMR (CDCl₃) δ: 1.88 (2H, tt, J=5.7 Hz, 6.3 Hz), 3.08 (1H, br), 3.68 (2H, dt, J=6.3 Hz, 6.6 Hz), 3.73 (2H, dt, J=5.7 Hz, 5.7 Hz), 4.12 (3H, s), 4.23 (s, 2H), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 8.36 (1H, brt, J=6.6 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.88 (1H, m), 11.87 (1H, br).

25

実施例 A-59



A-59. 5-アミノ-8-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

- 5 1) 上記化合物 a-32 (9.49 g, 21.3 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (5.72 ml, 25.5 mmol)、トリエチルアミン (4.14 ml, 29.7 mmol)、2-(トリメチルシリル) エタノール (4.26 ml, 29.7 mmol) のテトラヒドロフラン (95 ml) 溶液を、窒素気流下 3 時間加熱還流した。室温に戻した反応液に 10% クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水
- 10 素ナトリウム水溶液及び水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して化合物 a-34 の粗生成物を (14.31 g) 油状物質として得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。
- 2) 上記化合物 a-34 の粗生成物 (14.31 g) のテトラヒドロフラン (95 ml) 溶液に 1M フッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 (32 ml) と
- 15 フッ化カリウム (1.86 g) を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶し、化合物 a-35
- 20 (7.48 g) を収率 84% で得た。更に 2 番晶として 431 mg を得た。

融点: 159-160°C

NMR (CDCl₃) δ : 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, s), 5.28 (2H, br. s), 5.35 (2H, s), 7.03

(2H, t like, J=8.7Hz), 7.16-7.24 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.86 (1H, br.s), 9.01 (1H, d, J=2.1Hz).

3) 上記化合物 a-35 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-59 を合成した。

5 融点 : 198-199 °C

元素分析 : $C_{17}H_{14}FN_5O_3$ として

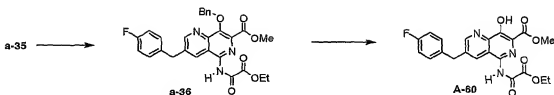
計算値 (%) : C, 62.38; H, 4.31; F, 5.80; N, 12.84.

分析値 (%) : C, 62.20; H, 4.36; F, 5.68; N, 12.75.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.07 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.85 (2H, brs), 7.04 (2H, m), 7.18

10 (2H, m), 7.82 (1H, m), 9.04 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.22 (1H, s).

実施例 A-60



15 A-60. 5-[(エトキシオキサリル)アミノ]-8-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

1) 上記化合物 a-35 (250 mg, 0.60 mmol)、ピリジン (0.072 ml) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、氷冷下塩化エトキシオキサリル (0.08 ml) を加え、窒素気流下 40 分間攪拌した。反応液に 0.5M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して化合物 a-36 (307 mg) を収率 99% で得た。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.1Hz), 5.55 (2H, s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.32-7.43 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.02 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=2.1Hz), 9.48 (1H, br.s).

2) 上記化合物 a-36 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-60 を合

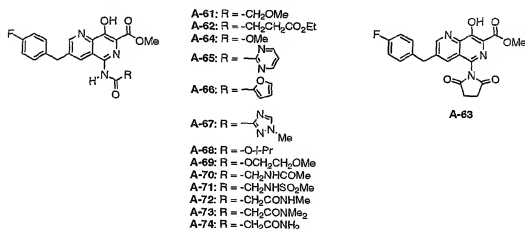
成した。

融点：182-184°C

NMR(CDCl₃) δ：1.46(3H, t, J=7.2Hz), 4.11(3H, s), 4.21(2H, s), 4.47(2H, q, J=7.2Hz), 6.98-7.06(2H, m), 7.13-7.20(2H, m), 7.95(1H, d, J=2.0Hz), 9.03(1H, d, J=2.0Hz), 9.30(1H, br s).

実施例 A-61 ~ A-74

実施例 A-60 の方法に準じて、化合物 A-61 ~ A-74 を合成した。



A-61. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-メトキシアセチル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点：208-209°C

NMR(CDCl₃) δ：3.53(3H, s), 4.11(5H, s), 4.21(2H, s), 6.98-7.06(2H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.97(1H, s), 8.81(1H, br s), 9.02(1H, d, J=2.0Hz), 11.70(1H, br s).

A-62. 5-[[3-(エトキシカルボニル)プロピオニル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点：214-215°C

NMR(DMSO-d₆) δ：1.18(3H, t, J=7.1Hz), 2.60-2.67(2H, m), 2.69-2.76(2H, m), 3.92(3H, s), 4.07(2H, q, J=7.1Hz), 4.22(2H, s), 7.10-7.18(2H, m), 7.31-7.38(2H, m), 8.18(1H, s), 9.09(1H, d, J=2.0Hz), 10.63(1H, s), 11.24(1H, br s).

A-63. 5-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 214-125°C

- 5 NMR(DMSO- d_6) δ : 3.00(4H, d, $J=1.7$ Hz), 2.93(3H, s), 4.25(2H, s), 7.11-7.19(2H, m), 7.29-7.36(2H, m), 8.48(1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.13(1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.69(1H, br s).

A-64. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(メトキシカルボニル)アミノ]
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 253-255°C

元素分析: $C_{19}H_{16}FN_2O_6$ として

計算値 (%): C, 59.22; H, 4.19; N, 10.90; F, 4.93.

分析値 (%): C, 59.06; H, 4.03; N, 10.89; F, 4.78.

- 15 NMR(DMSO- d_6) δ : 3.63(3H, s), 3.91(3H, s), 4.27(2H, s), 7.10-7.20(2H, m), 7.32-7.42(2H, m), 8.21(1H, s), 9.10(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.98(1H, s), 11.25(1H, brs).

A-65. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ピリミジン-2-カルボニル)アミノ
-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 236-237°C

元素分析: $C_{22}H_{16}FN_5O_4$ として

計算値 (%): C, 60.97; H, 3.72; N, 16.16; F, 4.38.

分析値 (%): C, 61.04; H, 3.61; N, 16.09; F, 4.16.

- 25 NMR(DMSO- d_6) δ : 3.91(3H, s), 4.26(2H, s), 7.06-7.16(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.75-7.80(1H, m), 8.30(1H, s), 9.05(2H, d, $J=5.1$ Hz), 9.12(1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.16(1H, s), 11.18(1H, brs).

A-66. 3-(4-フルオロベンジル)-5-(フラン-2-カルボニル)アミノ-8-ヒドロキシ-

[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 200-202°C

元素分析: $C_{22}H_{16}FN_5O_5 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 61.40; H, 3.98; N, 9.76; F, 4.41.

- 5 分析値 (%): C, 61.28; H, 3.76; N, 9.93; F, 4.24.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.06 – 7.16 (2H, m), 7.28 – 7.38 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.10 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.87 (1H, s), 11.82 (1H, brs).

- 10 A-67. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボニル)アミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 214-215°C

元素分析: $C_{21}H_{17}FN_6O_4 \cdot 0.6H_2O$ として

計算値 (%): C, 56.36; H, 4.19; N, 18.60; F, 4.20.

- 15 分析値 (%): C, 56.35; H, 4.11; N, 18.65; F, 4.06.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.07 – 7.17 (2H, m), 7.28 – 7.38 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.71 (1H, s), 9.11 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.77 (1H, s), 11.28 (1H, brs).

- 20 A-68. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(イソプロポキシカルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 257-258°C

元素分析: $C_{21}H_{20}FN_3O_5$ として

計算値 (%): C, 61.01; H, 4.88; N, 10.16; F, 4.60.

- 25 分析値 (%): C, 60.98; H, 5.15; N, 10.17; F, 4.43.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.19 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.75 – 4.86 (1H, m), 7.10 – 7.20 (2H, m), 7.32 – 7.42 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.11 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.82 (1H, s), 11.25 (1H, brs).

A-69. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[2-(メトキシエトキシ)カルボニル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 246-247°C

元素分析: $C_{21}H_{26}FN_3O_6$ として

5 計算値 (%): C, 58.74; H, 4.69; N, 9.79; F, 4.42.

分析値 (%): C, 58.69; H, 4.69; N, 9.70; F, 4.26.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.41 (3H, s), 3.57 – 3.65 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.27 – 4.35 (2H, m), 6.98 – 7.08 (2H, m), 7.14 – 7.24 (2H, m), 8.08 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 11.67 (1H, s).

10

A-70. 5-[[2-(アセチルアミノ)アセチル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 254-256°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.92(3H, s), 3.93(3H, s), 3.99(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.21(2H, s),
15 7.09-7.18(2H, m), 7.33-7.40(2H, m), 8.27-8.34(2H, m), 9.10(1H, d, $J=1.9$ Hz), 10.58(1H, s), 11.26(1H, s).

A-71. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[2-(メタンスルホニルアミノ)アセチル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

20 融点: 204-205°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.00(3H, s), 3.92(3H, s), 4.04(2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.22(2H, s), 7.09-7.17(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.53(1H, t, $J=5.9$ Hz), 8.30(1H, s), 9.10(1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.66(1H, s), 11.26(1H, br s).

25 A-72. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[2-(メチルカルバモイル)アセチル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 249-250°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.66(3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.37(2H, s), 3.93(3H, s), 4.21(2H, s), 7.08-7.16(2H, m), 7.33-7.39(2H, m), 8.06-8.09(1H, m), 8.41(1H, s), 9.09(1H, d,

$J=1.9\text{Hz}$), 10.67(1H, s), 11.27(1H, br s).

A-73. 5-[[2-(ジメチルカルバモイル)アセチル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

5 融点: 239-241°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.89(3H, s), 3.02(3H, s), 3.62(2H, s), 3.92(3H, s), 4.21(2H, s), 7.09-7.17(2H, m), 7.33-7.42(2H, m), 8.54(1H, s), 9.10(1H, s), 10.66(1H, s), 11.25(1H, br s).

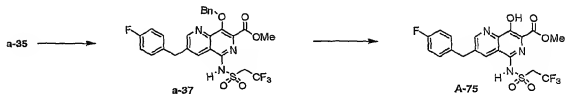
10 A-74. 5-[[2-(カルバモイル)アセチル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 224-226°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.37(2H, s), 3.93(3H, s), 4.20(2H, s), 7.09-7.18(2H, m), 7.21(1H, s), 7.33-7.40(2H, m), 7.60(1H, s), 8.47(1H, s), 9.10(1H, s), 10.66(1H, s),

15 11.26(1H, s).

実施例 A-75



20 A-75. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(1,1,1-トリフルオロエチル)スルホニルアミノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

1) 上記化合物 **a-35** (300 mg, 0.72 mmol)、トリエチルアミン (182mg, 1.8mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、氷冷 2,2,2-トリフルオロエタンスルホンクロリド (328mg, 1.8mmol) を加え、窒素気流下 40 分間攪拌した。反応液に 0.5M クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

25

- 5 精製して化合物 a-37 (278 mg) を収率 69% で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.95(2H, dd, J=9.2, 18.2Hz), 3.96(3H, s), 4.19(2H, s), 5.39(2H, s), 7.02-7.06(2H, m), 7.17-7.26(2H, m), 7.35-7.43(3H, m), 7.50-7.54(2H, m), 8.67(1H, d, J=2.3Hz), 9.04(1H, d, J=2.3Hz), 12.20(1H, s).

- 5 2) 上記化合物 a-37 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-75 を合成した。

融点 : 219-220°C

元素分析 : C₁₉H₁₈F₄N₃O₇S₁ 0.2H₂O として

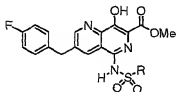
計算値 (%) : C, 47.84; H, 3.25; N, 8.81; F, 15.93; S, 6.72.

- 10 分析値 (%) : C, 48.22; H, 3.10; N, 9.00; F, 15.53; S, 6.60

NMR (CDCl₃) δ : 3.95(2H, dd, J=9.0, 18.0Hz), 4.12(3H, s), 4.19(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 8.66(1H, d, J=2.3Hz), 9.04(1H, d, J=2.3Hz), 10.36(1H, s), 11.94(1H, s).

- 15 実施例 A-76 ~ A-78

実施例 A-75 の方法に準じて、化合物 A-76 ~ A-78 を合成した。



A-76: R = -CH₂CO₂Me
 A-77: R = -CH₂CH₂CHMe₂
 A-78: R = -CH₂CH₂Ph

- 20 A-76. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[[(メトキシカルボニル)メタンシルホニル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点 : 197-199°C

元素分析 : C₂₀H₁₈F₁N₃O₇S₁ として

計算値 (%) : C, 51.83; H, 3.91; N, 9.07; F, 4.10; S, 6.92.

分析値 (%) : C, 51.91; H, 4.14; N, 9.10; F, 3.95; S, 6.97

- 25 NMR (CDCl₃) δ : 3.68 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 8.68 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=2.0Hz), 10.37 (1H, brs),

12.00 (1H, brs).

A-77. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[[(3-メチルブタン)-1-スルホニル]アミノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

5 融点：171-173°C

元素分析：C₂₂H₂₄F₁N₃O₆S₁として

計算値 (%)：C, 57.25; H, 5.24; N, 9.10; F, 4.12; S, 6.95.

分析値 (%)：C, 57.36; H, 5.55; N, 9.14; F, 4.02; S, 7.22

10 NMR (CDCl₃) δ：0.92 (6H, d, J=6.4Hz), 1.67-1.73 (3H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 8.62 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=2.3Hz), 10.35 (1H, brs), 11.84 (1H, brs).

A-78. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-フェニルエタン)スルホニルアミノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

15 融点：185-187°C

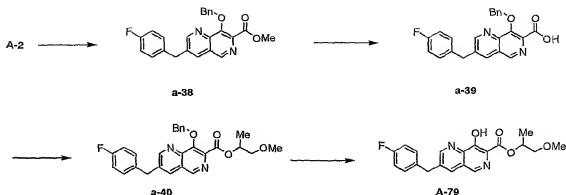
元素分析：C₂₆H₂₂F₁N₃O₆S₁として

計算値 (%)：C, 60.60; H, 4.48; N, 8.48; F, 3.83; S, 6.47.

分析値 (%)：C, 60.61; H, 4.77; N, 8.50; F, 3.72; S, 6.47

20 NMR (CDCl₃) δ：3.17-3.23 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 4.11 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.00-7.20 (9H, m), 8.49 (1H, s), 8.98 (1H, d, J=2.0Hz), 10.33 (1H, brs), 11.84 (1H, brs).

実施例 A-79



A-79. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフテリジン-7-カルボン酸 [2-(1-メトキシ)プロピル]エステル

- 5 1) 窒素気流下、上記化合物 A-2 (5.00 g, 16.0 mmol)、ベンジルアルコール (1.99 ml)、トリフェニルホスフィン (5.04 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、氷冷下アジカルボン酸ジイソプロピル 40%トルエン溶液 (10.4 ml) を滴下し、同温にて 20 分間攪拌した。更に室温に戻しながら 2 時間 45 分間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (40 ml) - 水 (10 ml) から結晶化して化合物 a-38
- 10 (4.83 g) を収率 75% で得た。

融点: 97-98°C

NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.59 (2H, s), 7.06 (2H, t like, J=8.7Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=2.4Hz), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, d, J=2.4Hz).

- 15 2) 上記化合物 a-38 (4.83 g, 12.0 mmol) をテトラヒドロフラン (25 ml) - メタノール (25 ml) 混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.8 ml) を加えて室温下 2 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 (7.8 ml) を加えて、減圧下有機溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して化合物 a-39 (4.50 g) を収率 97% で得た。
- 20

融点: 124-125°C

NMR (CDCl₃) δ: 4.25 (2H, s), 5.74 (2H, s), 7.07 (2H, t like, J=8.7Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=2.4Hz), 8.92

(1H, s), 9.11 (1H, d, J=2.4Hz).

- 3) 上記化合物 a-39 (388 mg, 1.0 mmol)、1-メトキシ-2-プロパノール (0.13 ml)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (122 mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に WSCD 塩酸塩 (268 mg) を加えて室温下 4 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、10%クエン酸及び 1 規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して化合物 a-40 (236 mg) を収率 51% で得た。

- NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, d, J=6.3Hz), 3.34 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J=7.2Hz, 4.5Hz), 3.56 (1H, dd, J=7.2Hz, 6.0Hz), 4.22 (2H, s), 5.37-5.46 (1H, m), 5.59 (2H, s), 7.06 (2H, t like, J=8.7Hz), 7.17-7.28 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=2.1Hz), 9.01 (1H, br. s), 9.05 (1H, d, J=2.1Hz).

- 4) 上記化合物 a-40 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-79 を合成した。

- 15 融点: 130-131°C

元素分析: C₂₀H₁₉FN₂O₄ として

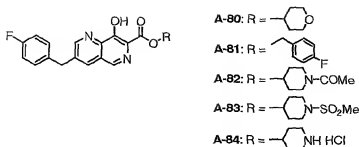
計算値 (%): C, 64.86; H, 5.17; F, 5.13; N, 7.56.

分析値 (%): C, 64.84; H, 5.03; F, 4.93; N, 7.51.

- NMR(CDCl₃) δ: 1.48(3H, d, J=6.6Hz), 3.42(3H, s), 3.59(1H, dd, J=3.9, 10.5Hz), 3.76(1H, dd, J=6.9, 10.5Hz), 4.22(2H, s), 5.54-5.61(1H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 8.79(1H, s), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 11.94(1H, bs).

実施例 A-80 ~ A-84

- 25 実施例 A-79 の方法に準じて、化合物 A-80 ~ A-84 を合成した。但し、実施例 A-81 については光延反応にてエステル化を行った。



A-80. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル)エステル

融点: 183-184°C

5 元素分析: $C_{21}H_{16}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 65.96; H, 5.01; F, 4.97; N, 7.33.

分析値 (%): C, 65.83; H, 4.89; F, 4.75; N, 7.25.

NMR($CDCl_3$) δ : 2.02-2.15(4H, m), 3.56-3.64(2H, m), 4.05-4.12(2H, m), 4.23(2H, s), 5.33-5.39(1H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.97(1H, d, $J=2.1$ Hz),

10 8.79(1H, s), 9.07(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.93(1H, bs).

A-81. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) エステル

融点: 169-171°C

15 元素分析: $C_{23}H_{16}F_2N_2O_3$ として

計算値 (%): C, 67.98; H, 3.97; F, 9.35; N, 6.89.

分析値 (%): C, 68.02; H, 4.01; F, 8.61; N, 6.91.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.22(2H, s), 5.52(2H, s), 7.02-7.11(4H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.95(1H, m), 8.76(1H, s), 9.07(1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.75(1H,

20 bs).

A-82. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチル-ピペリジン-4-イル) エステル

融点: 163-165°C

元素分析: $C_{23}H_{22}FN_5O_4$ として

計算値 (%): C, 65.24; H, 5.24; F, 4.49; N, 9.92.

分析値 (%): C, 65.11; H, 5.14; F, 4.33; N, 9.78.

- 5 NMR($CDCl_3$) δ : 1.85-2.02(2H, m), 2.05-2.20(2H, m), 2.14(3H, s), 3.24-3.42(2H, m), 3.84-3.89(1H, m), 4.23-4.32(1H, m), 4.23(2H, s), 5.34-5.43(1H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.97(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.77(1H, s), 9.07(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.84(1H, bs).

- 10 A-83. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル) エステル

融点: 184-185°C

元素分析: $C_{22}H_{22}FN_5O_5S$ として

計算値 (%): C, 57.51; H, 4.83; F, 4.13; N, 9.14; S, 6.98.

分析値 (%): C, 57.88; H, 4.74; F, 3.98; N, 9.05; S, 7.07.

- 15 NMR($CDCl_3$) δ : 2.10-2.30(4H, m), 2.85(3H, s), 3.20-3.28(2H, m), 3.63-3.71(2H, m), 4.23(2H, s), 5.30-5.38(1H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.97(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.77(1H, s), 9.07(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.78(1H, bs).

- 20 A-84. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (ピペリジン-4-イル) エステル 塩酸塩

融点: 230-232°C(dec)

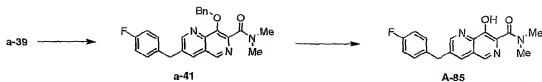
元素分析: $C_{21}H_{20}FN_4O_8 \cdot 1.4HCl \cdot 0.8H_2O$ として

計算値 (%): C, 56.44; H, 5.19; F, 4.25; N, 9.40; Cl, 11.11.

分析値 (%): C, 56.38; H, 5.01; F, 4.11; N, 9.38; Cl, 10.90.

- 25 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.90-2.00(2H, m), 2.10-2.25(2H, m), 4.27(2H, s), 5.25-5.35(1H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.38-7.42(2H, m), 8.38(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.71(2H, bs), 8.86(1H, s), 9.14(1H, d, $J=2.1$ Hz).

実施例 A-85



A-85. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N,N-ジメチルアミド

- 5 1) 上記化合物 a-39 から実施例 A-16 の (3) の方法に準じて、化合物 a-41 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ : 2.77(3H, s), 3.18(3H, s), 4.22(2H, s), 5.55(2H, s), 7.03-7.08(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.32-7.41(3H, m), 7.53-7.57(2H, m), 8.00(1H, d, J=2.3), 8.97(1H, s), 9.04(1H, d, J=2.1Hz).

- 10 2) a-41 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-85 を合成した。

融点: 180-181°C

元素分析: C₁₈H₁₆F₁N₂O₂ として

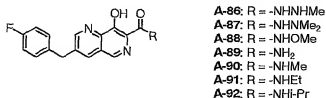
計算値 (%): C, 66.45; H, 4.96; N, 12.92; F, 5.84.

分析値 (%): C, 66.48; H, 4.80; N, 12.88; F, 5.82

- 15 NMR (CDCl₃) δ : 3.00-3.80(6H, brs), 4.21(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 8.63(1H, s), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 13.2(1H, brs).

実施例 A-86 ~ A-92

- 20 実施例 A-85 の方法に準じて、化合物 A-86 ~ A-92 を合成した。



A-86. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N-メチルヒドラジド

融点: 119-120°C

元素分析: $C_{17}H_{16}F_1N_4O_2$ として

計算値 (%): C, 62.57; H, 4.63; N, 17.17; F, 5.82.

分析値 (%): C, 62.51; H, 4.48; N, 16.95; F, 6.04

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.40(3H, brs), 4.22(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.93(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.62(1H, s), 9.05(1H, s).

A-87. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
N',N'-ジメチルヒドラジド

融点: 138-139°C

10 元素分析: $C_{18}H_{17}F_1N_4O_2$ として

計算値 (%): C, 63.52; H, 5.03; N, 16.46; F, 5.58.

分析値 (%): C, 63.53; H, 5.04; N, 16.34; F, 5.59

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.79(6H, s), 4.21(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.91(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.54(1H, s), 9.05(1H, d, $J=2.1$ Hz).

15

A-88. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
メトキシアミド

融点: 196-197°C

元素分析: $C_{17}H_{14}F_1N_3O_3$ として

20 計算値 (%): C, 62.88; H, 4.31; N, 12.84; F, 5.80.

分析値 (%): C, 62.89; H, 4.33; N, 12.68; F, 5.76

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.97(3H, s), 4.22(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.92(1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.54(1H, s), 9.06(1H, d, $J=2.1$ Hz).

25 A-89. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
アミド

融点: 267-270°C (decomp.)

元素分析: $C_{16}H_{12}FN_3O_2$ として

計算値 (%): C, 64.64; H, 4.07; F, 6.39; N, 14.13.

分析値 (%): C, 64.33; H, 4.10; F, 6.63; N, 14.17.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.25(2H, s), 7.13-7.21(2H, m), 7.36-7.41(2H, m), 8.28(1H, brs), 8.33(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.64(1H, brs), 8.80(1H, s), 9.09(1H, d, $J=2.1$ Hz), 14.09(1H, s).

5

A-90. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルアミド

融点: 259-260°C

元素分析: $C_{17}H_{14}FN_2O_2$ として

10 計算値 (%): C, 65.59; H, 4.53; F, 6.10; N, 13.50.

分析値 (%): C, 65.37; H, 4.55; F, 6.14; N, 13.42.

NMR($CDCl_3$) δ : 3.08(3H, t, $J=2.7$ Hz), 4.21(2H, s), 7.01-7.08(2H, m), 7.16-7.27(2H, m), 7.91(1H, m), 8.06(1H, brs), 8.56(1H, s), 9.04(1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.40(1H, s).

15

A-91. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]-ナフチリジン-7-カルボン酸エチルアミド

融点: 189-190°C

元素分析: $C_{18}H_{16}FN_2O_2$ として

20 計算値 (%): C, 66.45; H, 4.96; F, 5.84; N, 12.92.

分析値 (%): C, 66.70; H, 4.99; F, 5.94; N, 12.95.

NMR($CDCl_3$) δ : 1.33(3H, t, $J=7.4$ Hz), 4.49-3.60(2H, m), 4.21(2H, s), 7.01-7.08(2H, m), 7.16-7.27(2H, m), 7.91(1H, m), 8.05(1H, brs), 8.56(1H, s), 9.04(1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.47(1H, s).

25

A-92. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]-ナフチリジン-7-カルボン酸イソプロピルアミド

融点: 179-180°C

元素分析: $C_{18}H_{18}FN_2O_2$ として

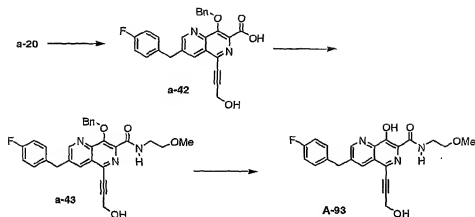
計算値 (%): C, 67.24; H, 5.35; F, 5.60; N, 12.38.

分析値 (%): C, 67.50; H, 5.33; F, 5.80; N, 12.47.

NMR(CDCl₃) δ: 1.34(6H, d, J=6.6Hz), 4.21(2H, s), 4.33(1H, m), 7.02-7.08(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.91(2H, m), 8.56(1H, s), 9.04(1H, d, J=2.1Hz), 13.54(1H, s).

5

実施例 A-93



- 10 A-93. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピル-1-イル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 2-メトキシエチルアミド

1) 上記化合物 a-20 から実施例 A-79 の (2) の方法に準じて、化合物 a-42 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ: 4.25(2H, s), 4.62(2H, s), 5.73(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.18-

- 15 7.24(2H, m), 7.28-7.38(3H, m), 7.60-7.62(2H, m), 8.37(1H, s), 9.04(1H, brs).

2) a-42 から実施例 A-16 の (3) の方法に準じて、化合物 a-43 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ: 3.34(3H, s), 3.57-3.61(2H, m), 3.65-3.70(2H, m), 4.15(2H, s), 4.60(2H, s), 5.54(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.31-7.40(3H, m), 7.63-7.66(2H, m), 8.21(1H, t, J=5.3Hz), 8.26(1H, d, J=2.1Hz), 8.91(1H, d, J=2.1Hz).

20

3) a-43 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-93 を合成した。

融点: 156-157°C

元素分析: $C_{22}H_{20}F_1N_3O_4 \cdot 0.2H_2O$ として

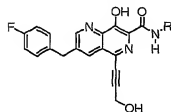
計算値 (%): C, 63.98; H, 4.98; N, 10.17; F, 4.60.

分析値 (%): C, 63.99; H, 4.79; N, 10.13; F, 4.84

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.43(3H, s), 3.61-3.63(2H, m), 3.65-3.73(2H, m), 4.22(2H, s),
 5 4.63(2H, s), 7.01-7.06(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.28(1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.30(1H, brs), 8.99(1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.63(1H, s).

実施例 A-94 ~ A-98

実施例 A-93 の方法に準じて、化合物 A-94 ~ A-98 を合成した。



A-94: R = -H
 A-95: R = -OMe
 A-96: R = -i-Pr
 A-97: R = -NMe₂
 A-98: R = -Me

10

A-94. -(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸アミド

融点: 241-242°C

15 元素分析: $C_{19}H_{14}F_1N_3O_5 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%): C, 63.97; H, 4.13; N, 11.78; F, 5.33.

分析値 (%): C, 63.88; H, 4.01; N, 11.67; F, 5.33

NMR (CD_3OD) δ : 4.31(2H, s), 4.52(2H, s), 7.04-7.10(2H, m), 7.31-7.36(2H, m),
 8.55(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.96(1H, d, $J=2.0$ Hz).

20

A-95. -(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メトキシアミド

融点: 175-177°C

元素分析: $C_{20}H_{16}F_1N_3O_4$ として

25 計算値 (%): C, 62.99; H, 4.23; N, 11.02; F, 4.98.

分析値 (%): C, 62.81; H, 4.32; N, 10.92; F, 4.82

NMR (CDCl₃) δ : 3.96(3H, s), 4.24(2H, s), 4.63(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.30(1H, d, J=2.1Hz), 9.02(1H, d, J=2.3Hz), 10.19(1H, s), 12.88(1H, s).

- 5 A-96. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)-1-イ
ル)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸イソプロピルアミド

融点: 175-177 °C

元素分析: C₂₂H₂₀FN₃O₈として

計算値 (%): C, 67.17; H, 5.12; F, 4.83; N, 10.68.

- 10 分析値 (%): C, 67.27; H, 5.12; F, 4.71; N, 10.61.

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.83 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.23 (2H, s), 4.31 (1H, d, J=6.6 Hz, 8.4 Hz), 4.64 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.04 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.85 (1H, brd, J=8.4 Hz), 8.30 (1H, m), 9.01 (1H, d, J=2.1 Hz), 13.86 (1H, s).

- 15 A-97. -(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)-1-イ
ル)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N',N'-ジメチルヒドラジド

融点: 115-117°C

元素分析: C₂₁H₁₉F₁N₄O₈ 0.2H₂O 0.7C₈H₈O₁(i-PrOH)として

計算値 (%): C, 63.05; H, 5.73; N, 12.73; F, 4.32.

- 20 分析値 (%): C, 62.99; H, 5.69; N, 12.79; F, 4.24

NMR (CDCl₃) δ : 2.78(6H, s), 4.23(2H, s), 4.64(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.17-7.21(2H, m), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 9.00(1H, d, J=2.3Hz), 13.43(1H, brs).

- A-98. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)-1-イ
ル)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルアミド

融点: 185 °C

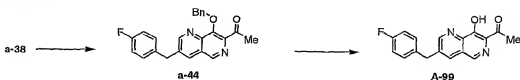
Positive HR-FABMS: C₂₀H₁₆FN₃O₈+Hとして

計算値 (m/z): 366.1254.

測定値 (m/z): 366.1250 (Int. 100%).

NMR (CDCl₃) δ : 3.07 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 4.24 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.19 (2H, m), 8.0 (1H, br), 8.30 (1H, m), 9.01 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.68 (1H, s).

実施例 A-99



A-99. 7-アセチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン

1) 上記化合物 a-38 から実施例 A-19 の (2) の方法に準じて、化合物 a-44 を合成した。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.67(3H, s), 4.22(2H, s), 5.58(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.19-7.22(2H, m), 7.34-7.41(3H, m), 7.55-7.59(2H, m), 8.01(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.96(1H, s), 9.07(1H, d, $J=2.1$ Hz).

2) 上記化合物 a-44 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-99 を合成した。

15 融点: 175-176°C

元素分析: C₁₇H₁₃F₁N₂O₃ 0.2H₂O として

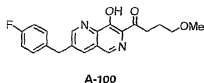
計算値 (%): C, 68.08; H, 4.50; N, 9.34; F, 6.33.

分析値 (%): C, 68.13; H, 4.65; N, 9.34; F, 6.40

NMR (CDCl₃) δ : 2.86(3H, s), 4.23(2H, s), 7.03-7.08(2H, m), 7.18-7.22(2H, m),

20 7.96(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.70(1H, s), 9.06(1H, s), 13.34(1H, s).

実施例 A-100



25 実施例 A-99 の方法に準じて、化合物 A-100 を合成した。

A-100. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(4-メトキシブチリル)[1,6]ナフチリジン

融点: 117-118°C

元素分析: $C_{20}H_{19}F_1N_2O_3$ として

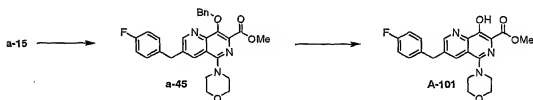
5 計算値 (%): C, 67.79; H, 5.40; N, 7.91; F, 5.36.

分析値 (%): C, 67.69; H, 5.64; N, 7.96; F, 5.36

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.09(2H, m), 3.34(3H, s), 3.42-3.47(2H, m), 3.50-3.54(2H, m), 4.23(2H, s), 7.02-7.09(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.95(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.70(1H, s), 9.06(1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.35(1H, s).

10

実施例 A-101



A-101. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(モルフォリン-4-イル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

15

1) 上記化合物 a-15 を実施例 A-9 の (2) の方法に準じて、化合物 a-45 を合成した。

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.33 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.86 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.32-7.41 (3H, m),

20

7.56-7.61 (2H, m), 8.01 (1H, m), 8.98 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

2) 上記化合物 a-45 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-101 を合成した。

融点: 185-187 °C

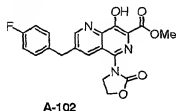
Positive HR-FABMS: $C_{21}H_{20}FN_2O_4+H$ として

25 計算値 (m/z): 398.1516.

測定値 (m/z): 398.1520 (Int. 100%).

NMR (CDCl₃) δ : 3.23 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.85 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.19 (2H, m), 8.01 (1H, m), 9.01 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.48 (1H, s).

5 実施例 A-102



実施例 A-101 の方法に準じて、化合物 A-102 を合成した。

10 A-102. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-[1,6]ナフトリジン-7-カルボン酸メチルエステル

分解点: 256 °C

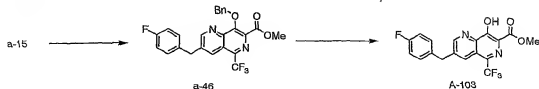
元素分析: C₂₆H₁₆FN₂O₅ として

計算値 (%): C, 60.45; H, 4.06; F, 4.78; N, 10.57.

分析値 (%): C, 60.19; H, 4.06; F, 4.63; N, 10.52.

15 NMR (CDCl₃) δ : 4.08 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.40 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 4.65 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.02 (2H, m), 7.19 (2H, m), 8.20 (1H, m), 9.02 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.67 (1H, s).

実施例 A-103



20

A-103. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)[1,6]ナフトリジン-7-カルボン酸メチルエステル

1) ヨウ化銅 (I) (95 mg, 0.50 mmol) およびフルオロスルホンル (ジフルオロ)

酢酸メチル (0.255 ml, 2.00 mmol) を氷冷下、HMPA (3 ml) に加え、室温下 15 分間攪拌した。これに化合物 a-15 (528 mg, 1.00 mmol) を加え 80℃で 1 時間 10 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して化合物 a-46 (3.60 g) を収率 76%で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.96 (3H, s), 4.25 (2H, s), 5.67 (2H, s), 7.02 – 7.60 (9H, m), 8.34 (1H, s), 9.08 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

2) 上記化合物 a-46 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-103 を合成した。

融点：184-185℃

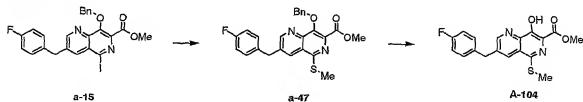
元素分析: $C_{18}H_{12}F_4N_2O$ として

計算值 (%): C, 56.85; H, 3.18; N, 7.37; F, 19.98.

分析值 (%): C, 56.71; H, 3.23; N, 7.37; F, 20.35.

15 NMR (CDCl₃) δ : 4.14 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.01–7.10 (2H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 8.29 (1H, s), 9.10 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 12.18 (1H, s).

实施例 A-104



20 A-104. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(メチルチオ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

1) 上記化合物 a-15 (3.17 g, 6.00 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶かし 0°C に冷却した後、ナトリウムチオメトキシド (547 mg, 7.80 mmol) を加え同温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムチオメトキシド (42 mg, 0.600 mmol) を追

25 加しさらに 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加

え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた粗結晶をメタノールで洗浄し化合物 a-47 (2.40 g, 5.35 mmol) を 89% の収率で得た。

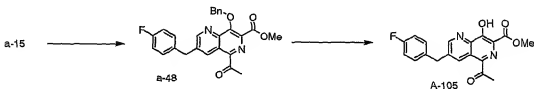
NMR(CDCl₃) δ : 2.72(3H, s), 3.93(3H, s), 4.20(2H, s), 5.44(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.31-7.44(3H, m), 7.55-7.61(2H, m), 8.25(1H, s), 9.10(1H, s).

2) 上記化合物 a-47 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-104 を合成した。

融点: 154-157°C

10 NMR(CDCl₃) δ : 2.72(3H, s), 4.08(3H, s), 4.21(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.15-7.22(2H, m), 8.20(1H, d, J=2.0Hz), 9.02(1H, d, J=2.0Hz), 11.49(1H, s).

実施例 A-105



15

A-105. 5-アセチル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 化合物 a-15 (264 mg, 0.50 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (87 mg, 0.013 mmol) および 1-エトキシビニルトリ-n-ブチルスズ (0.338 ml, 1.00 mmol) を室温下に加え、100°C で 2 時間 30 分間攪拌した。反応液に THF (10 ml) と 2N 塩酸 (1.0 ml) を加え室温下 15 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、化合物 a-48 (213 mg) を油状物質として収率 96% で得た。

25

NMR(CDCl₃) δ : 2.84 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.70 (2H, s), 7.00 - 7.60 (9H, m), 9.00 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, d, J = 2.1 Hz).

2) 上記化合物 a-48 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-105 を合成した。

融点: 154-155°C

元素分析: $C_{19}H_{15}FN_5O_4$ として

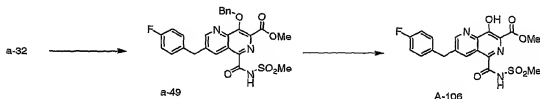
5 計算値 (%): C, 64.40; H, 4.27; N, 7.91; F, 5.36.

分析値 (%): C, 64.19; H, 4.30; N, 7.90; F, 5.27.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.84 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.98 – 7.07 (2H, m), 7.16 – 7.24 (2H, m), 9.02 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.35 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 12.18 (1H, brs).

10

実施例 A-106



A-106. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(メタンスルホニルアミノ)カルボニル]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

15 1) 化合物 a-32 (446 mg, 1.00 mmol)、メタンスルホンアミド (143 mg, 1.50 mmol)、WSCD 塩酸塩 (288 mg, 1.50 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 懸濁液に 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (183 mg, 1.50 mmol) を室温下加え、室温下 2 時間 80 分間、加熱還流下 1 時間 30 分間攪拌した。反応液に水と 2N 塩酸 (0.8 ml)

20 を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、化合物 a-49 (361 mg) を収率 69% で得た。

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.44 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.77 (2H, s), 7.00 – 7.55 (9H, m), 9.05 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.71 (1H, s), 10.58 (1H, s).

25 2) 上記化合物 a-49 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-106 を合成した。

融点：234-235°C

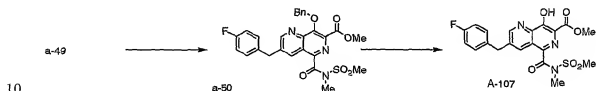
元素分析：C₁₉H₁₆FN₃O₆S として

計算値 (%)：C, 52.65; H, 3.72; N, 9.70; F, 4.38; S, 7.40.

分析値 (%)：C, 52.67; H, 3.84; N, 9.61; F, 4.31; S, 7.36.

- 5 NMR (CDCl₃) δ: 3.46 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.99 – 7.09 (2H, m), 7.15 – 7.25 (2H, m), 9.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.42 (1H, s), 12.15 (1H, brs).

実施例 A-107



A-107. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[N-(メタンスルホニル)-N-メチル]アミノカルボニル]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 1) 上記化合物 a-49 (134 mg, 0.26 mmol)、メタノール (0.016 ml, 0.38 mmol)、
 15 トリフェニルホスフィン (100 mg, 0.38 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジイソプロピル 40%トルエン溶液 (0.206 ml, 0.38 mmol) を滴下し、同温にて 2 時間 30 分間攪拌した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、化合物 a-50 (77 mg) を収率 56% で得た。

- 20 NMR (CDCl₃) δ: 3.48 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.64 (2H, s), 7.00 – 7.56 (9H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 2.4 Hz)

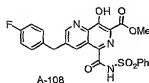
2) 上記化合物 a-50 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-107 を合成した。

融点：155°C

- 25 NMR (CDCl₃) δ: 3.48 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.99 – 7.08 (2H, m), 7.14 – 7.24 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.02 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.85 (1H, brs).

实施例 A-108

実施例 A-106 の方法に準じて、化合物 A-108 を合成した。



5

A-108. 5-(ベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル-8-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

熔点：228-229℃

元素分析: $C_{24}H_{18}FN_3O_6S$ として

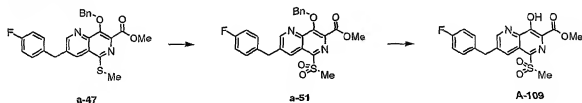
10 計算值 (%): C, 58.18; H, 3.66; N, 8.48; F, 3.83; S, 6.47.

分析值 (%): C, 58.31; H, 3.84; N, 8.35; F, 3.77; S, 6.33.

NMR (CDCl₃) δ : 4.16 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.96–7.06 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.10 (1H, s), 9.61 (1H, s), 10.61 (1H, s), 12.17 (1H, brs).

15

实施例 A-109



A-109. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニル[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

20 1) 上記化合物 a-47 (1.43 g, 3.19 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶かし 0°C に冷却した後に、m-クロロ過安息香酸 (1.38 g, 7.98 mmol) を加え同温度で 2 時間攪拌した。m-クロロ過安息香酸 (442 mg, 2.55 mmol) を追加しさらに 2 時間攪拌した。反応液に 0.5M チオ硫酸ナトリウムを加えクロロホルムで抽出した。抽出

液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。化合物 a-51 (1.52 g, 3.16 mmol) の結晶を 99% の収率で得た。

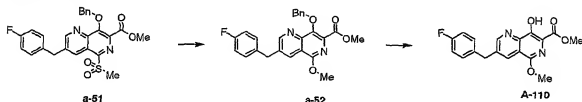
NMR(CDCl₃) δ: 3.54(3H, s), 3.93(3H, s), 4.24(2H, s), 5.69(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.18-7.25(2H, m), 7.33-7.43(3H, m), 7.51-7.56(2H, m), 9.05(1H, d, J=2.3Hz), 9.08(1H, d, J=2.3Hz).

2) 上記化合物 a-51 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-109 を合成した。

融点: 132-133°C

10 NMR(CDCl₃) δ: 3.52(3H, s), 4.10(3H, s), 4.25(2H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 9.04-9.07(2H, m), 12.08(1H, br s).

実施例 A-110



15 A-110. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メトキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

1) 上記化合物 a-51 (480 mg, 1.00 mmol) をメタノールに溶かし 0°C に冷却した後、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (0.24 ml, 1.2 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。化合物 a-52 (230 mg, 0.532 mmol) を 53% の収率で得た。

20 NMR(CDCl₃) δ: 3.91(3H, s), 4.13(3H, s), 4.18(2H, s), 5.39(2H, s), 6.99-7.07(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 7.31-7.41(3H, m), 7.56-7.61(2H, m), 8.28(1H, d, J=2.4Hz), 9.00(1H, d, J=2.4Hz).

2) 上記化合物 a-52 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-110 を合成した。

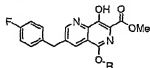
融点: 138-139°C

NMR(CDCl₃) δ: 4.06(3H, s), 4.10(3H, s), 4.19(2H, s), 6.98-7.07(2H, m), 7.14-

5 7.22(2H, m), 8.26(1H, d, J=1.9Hz), 9.02(1H, d, J=1.9Hz), 11.41(1H, s).

実施例 A-111, A-112

実施例 A-110 の方法に準じて、化合物 A-111, A-112 を合成した。



A-111: R = -CH₂CO₂Me

A-112: R = -CH₂CH₂OMe

10

A-111. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(メトキシカルボニル)メトキシ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 125-127°C

NMR(CDCl₃) δ: 3.80(3H, s), 4.02(3H, s), 4.20(2H, s), 5.05(2H, s), 6.99-7.07(2H,

15 m), 7.15-7.23(2H, m), 8.35(1H, d, J=2.2Hz), 9.04(1H, d, J=2.2Hz), 11.40(1H, s).

A-112. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエトキシ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

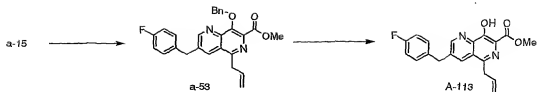
融点: 117-118°C

NMR(CDCl₃) δ: 3.45(3H, s), 3.82-3.86(2H, m), 4.05(3H, s), 4.19(2H, s), 4.64-

20 4.69(2H, m), 6.98-7.06(2H, m), 7.13-7.20(2H, m), 8.34(1H, d, J=1.9Hz),

9.00(1H, d, J=1.9Hz), 11.39(1H, s).

実施例 A-113



A-113. 5-アリル-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 5 1) 化合物 a-15 (528 mg, 1.00 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (115 mg, 0.10 mmol) およびアリルトリ-n-ブチルスズ (0.744 ml, 2.40 mmol) を室温下に加え、3 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、メタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して化合物 a-53 (272 mg) を収率 52% で得た。

NMR (CDCl₃) δ: 3.94 (3H, s), 4.00 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.21 (2H, s), 4.97–5.16 (2H, m), 5.51 (2H, s), 5.98–6.14 (1H, m), 7.00–7.10 (2H, m), 7.15–7.25 (2H, m), 7.32–7.43 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.1 Hz).

- 2) 上記化合物 a-53 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-113 を合成した。

融点: 154–155°C

元素分析: C₂₆H₁₇FN₂O₃ として

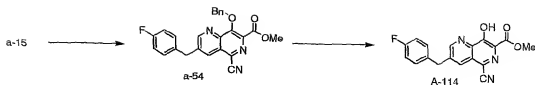
- 計算値 (%): C, 68.17; H, 4.86; N, 7.95; F, 5.39.

分析値 (%): C, 67.68; H, 4.57; N, 7.90; F, 5.25.

NMR (CDCl₃) δ: 3.94 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.11 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.93–5.13 (2H, m), 5.95–6.09 (1H, m), 7.02–7.12 (2H, m), 7.15–7.25 (2H, m), 8.10 (1H, s), 9.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.73 (1H, s).

25

実施例 A-114



A-114. 5-シアノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 5 1) 化合物 a-15 (264 mg, 0.50 mmol) のジオキサン (4 ml) 溶液にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (23 mg, 0.025 mmol)、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン (56 mg, 0.10 mmol)、シアン化銅 (I) (179 mg, 2.00 mmol)、テトラエチルアンモニウムシアニド (78 mg, 0.50 mmol) を室温下に加え、8 時間加熱還流した。反応液に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから結晶化して化合物 a-54 (108 mg) を収率 50%で得た。

15 NMR (CDCl₃) δ : 3.97 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.80 (2H, s), 7.02 – 7.56 (9H, m), 8.37 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

2) 上記化合物 a-54 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-114 を合成した。

融点: 239-240°C

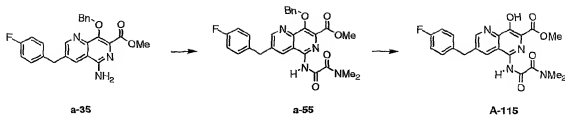
元素分析: C₁₈H₁₂FN₂O₃として

20 計算値 (%): C, 64.09; H, 3.59; N, 12.46; F, 5.63.

分析値 (%): C, 64.39; H, 3.70; N, 12.25; F, 5.35.

NMR (CDCl₃) δ : 4.16 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.02 – 7.11 (2H, m), 7.17 – 7.25 (2H, m), 8.34 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.13 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 12.35 (1H, brs).

25 実施例 A-115



A-115. 5-[[[ジメチルアミノ]オギザリル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

- 1) 上記化合物 a-35 (420 mg, 1.00 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、0℃ に冷却した後、ピリジン (0.20 ml, 2.50 mmol) および塩化オギザリル (0.17 ml, 2.00 mmol) を加え同温度で 20 分間攪拌した。2.0M ジメチルアミン-メタノール溶液 (5 ml, 10.0 mmol) を加え、さらに 30 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 0.5M クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。化合物 a-55 (416 mg, 0.805 mmol) を 80% の収率で得た。

NMR(CDCl₃) δ: 3.09(3H, s), 3.86(3H, s), 3.92(3H, s), 4.20(2H, s), 5.52(2H, s), 6.98-7.06(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 7.30-7.42(3H, m), 7.55-7.61(2H, m), 8.06(1H, br s), 9.04(1H, d, J=1.8Hz), 9.74(1H, br s).

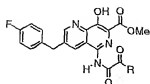
- 2) 上記化合物 a-55 を実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-115 を合成した。

融点: 225-227℃

- NMR(DMSO-d₆) δ: 2.84(3H, s), 3.11(3H, s), 3.94(3H, s), 4.27(3H, s), 7.12-7.22(2H, m), 7.36-7.43(2H, m), 8.55(1H, br s), 9.16(1H, d, J=2.0Hz), 11.18(1H, br s), 11.28(1H, br s).

実施例 A-116 ~ A-118

実施例 A-115 の方法に準じて、化合物 A-116 ~ A-118 を合成した。



A-116: R = -NH₂
 A-117: R = -OMe
 A-118: R = -NHMe

A-116. 5-[(アミノオギザリル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 266-268°C

- 5 NMR(DMSO-d₆) δ: 3.93(3H, s), 4.27(2H, s), 7.10-7.19(2H, m), 7.32-7.39(2H, m), 8.02(1H, s), 8.21(1H, s), 8.26(1H, s), 9.12(1H, s), 10.98(1H, s), 11.38(1H, br s).

A-117. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(メトキシオギザリル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

- 10 融点: 115-117°C

NMR(CDCl₃) δ: 4.02(3H, s), 4.11(3H, s), 4.21(2H, s), 6.97-7.06(2H, m), 7.12-7.20(2H, m), 7.95(1H, s), 9.04(1H, d, J=2.1Hz), 9.31(1H, s), 11.76(1H, s).

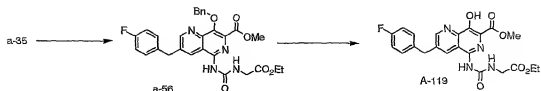
A-118. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(メチルアミノ)オギザリル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

- 15 融点: 253-254°C

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.77(3H, d, J=4.6Hz), 3.92(3H, s), 4.26(2H, s), 7.10-7.18(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.22(1H, s), 8.88(1H, d, J=4.6Hz), 9.11(1H, d, J=1.9Hz), 11.00(1H, s), 11.37(1H, br s).

20

実施例 A-119



A-119. 5-[3-[(エトキシカルボニル)メチル]ウレイド]-8-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 1) 上記化合物 a-35 (208 mg, 0.50 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に、氷冷下イソシアナト酢酸エチル (0.067 ml, 0.60 mmol) を加え、室温下 1 時間 30 分間攪拌した。さらにイソシアナト酢酸エチル (0.045 ml, 0.40 mmol) を加え、1 時間 30 分間加熱還流した。放冷後、ジイソプロピルエーテル (8.0 ml) を加え析出した結晶を濾取し、化合物 a-56 (155 mg) を収率 57% で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 – 4.25 (4H, m), 5.40 (2H, s), 7.01 – 7.64 (9H, m), 8.37 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.05 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.48 (1H, t, $J = 4.8$ Hz).

2) 上記化合物 a-56 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-119 を合成した。

融点: 264–265°C

- 15 元素分析: C₂₂H₂₁FN₄O₆ として

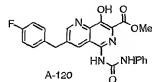
計算値 (%): C, 57.89; H, 4.64; N, 12.28; F, 4.16.

分析値 (%): C, 57.78; H, 4.49; N, 12.33; F, 4.05.

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.22 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.09 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.20 (2H, s), 7.11 – 7.21 (2H, m), 7.37 – 7.47 (2H, m), 8.98 (1H, s), 9.11 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.83 (1H, s), 10.02 – 10.12 (1H, m).

実施例 A-120

実施例 A-119 の方法に準じて、化合物 A-120 を合成した。



25

A-120. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-フェニルウレイド)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 254-255°C

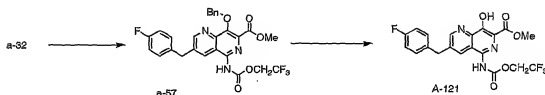
元素分析: $C_{24}H_{19}FN_4O_4$ として

計算値 (%): C, 64.57; H, 4.29; N, 12.55; F, 4.26.

分析値 (%): C, 64.51; H, 4.30; N, 12.56; F, 4.02.

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 4.02 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.03 – 7.21 (3H, m), 7.35 – 7.48 (4H, m), 7.70 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.09 (1H, s), 9.15 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.01 (1H, s), 12.69 (1H, s).

実施例 A-121



A-121. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)カルボニル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 15 1) 上記化合物 a-32 (223 mg, 0.50 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (0.129 ml, 0.60 mmol)、トリエチルアミン (0.098 ml, 0.70 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール (0.091 ml, 1.25 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液を、窒素気流下 4 時間 30 分間加熱還流した。室温に戻した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 0.5N クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、メタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して化合物 a-57 (99 mg) を収率 36% で得た。
- 20

NMR (CDCl₃) δ : 3.83 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.80 (2H, q, $J = 9.0$ Hz), 5.45 (2H, s), 7.12 – 7.22 (2H, m), 7.34 – 7.56 (7H, m), 8.33 (1H, s), 9.20 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 11.75 (1H, brs).

- 25 2) 上記化合物 a-57 より実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-121 を合成した。

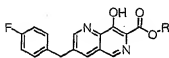
融点：251-252°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.77 (2H, q, J = 9.0 Hz), 7.10 - 7.20 (2H, m), 7.32 - 7.43 (2H, m), 8.18 (1H, s), 9.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.50 (1H, s).

5


実施例 A-122 ~ A-125


実施例 A-79 の方法に準じて、化合物 A-122 ~ A-125 を合成した。



A-122: R = -CH₂CH₂OMe

A-123: R = -CH₂CF₃

A-124: R = -COCH₂OMe

A-125: R = -CO₂Et

- 10 A-122. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
(2-メトキシエチル)エステル

融点：147-148°C

元素分析：C₁₉H₁₇FN₂O₄ として

計算値 (%): C, 64.04; H, 4.81; N, 7.86; F, 5.33.

分析値 (%): C, 64.03; H, 4.89; N, 7.93; F, 5.05.

- 15 NMR (CDCl₃) δ : 3.44 (3H, s), 3.84 (2H, t like, J =4.8Hz), 4.23 (2H, s), 4.69 (2H, t like, J =4.8Hz), 7.05 (2H, t, J =8.7Hz), 7.17 - 7.23 (2H, m), 7.96 (1H, d, J =2.1Hz), 8.78 (1H, s), 9.07 (1H, d, J =2.1Hz), 11.77 (1H, br. s).

- 20 A-123. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
(2,2,2-トリフルオロエチル)エステル

融点：202-203°C

元素分析：C₁₈H₁₂F₄N₂O₃ として

計算値 (%): C, 56.85; H, 3.18; N, 7.37; F, 19.98.

分析値 (%): C, 56.83; H, 3.20; N, 7.38; F, 19.70.

- 25 NMR (CDCl₃) δ : 4.24 (2H, s), 4.90 (2H, q, J =8.1Hz), 7.06 (2H, t, J =8.7Hz), 7.16 - 7.24 (2H, m), 7.98 (1H, d, J =2.1Hz), 8.80 (1H, s), 9.08 (1H, d, J =2.1Hz),

11.18 (1H, br. s).

A-124. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
[1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]エステル

5 融点: 160-161°C

元素分析: $C_{24}H_{24}FN_3O_5$ として

計算値 (%): C, 63.57; H, 5.33; N, 9.27; F, 4.19.

分析値 (%): C, 63.41; H, 5.29; N, 9.17; F, 3.82.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.89 - 2.10 (4H, m), 3.26 - 3.46 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.89 -
10 4.00 (1H, m), 4.13 & 4.15 (total 1H, each s), 4.18 - 4.32 (1H, m), 4.23 (2H, s),
5.35 - 5.45 (1H, m), 7.05 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.16 - 7.24 (2H, m), 7.97 (1H, d,
 $J=2.1$ Hz), 8.77 (1H, s), 9.07 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.83 (1H, br. s).

A-125. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
15 [1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エステル

融点: 147-148°C

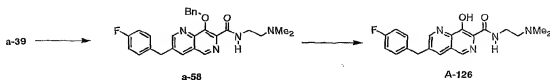
元素分析: $C_{24}H_{24}FN_3O_5$ として

計算値 (%): C, 63.57; H, 5.33; N, 9.27; F, 4.19.

分析値 (%): C, 63.45; H, 5.22; N, 9.23; F, 4.06.

20 NMR ($CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.88 - 2.18 (4H, m), 3.196 - 3.28 (2H,
m), 3.99 - 4.11 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.23 (2H, s), 5.30 - 5.38 (1H, m),
7.05 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.17 - 7.27 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.77 (1H, s),
9.07 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.87 (1H, br. s).

25 実施例 A-126



A-126. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]アミド

1) 上記化合物 a-39 から実施例 A-16 の (3) の方法に準じて、化合物 a-58 を合成した。

- 5 NMR (CDCl₃) δ : 2.22 (6H, s), 2.47 (2H, t, J=6.0Hz), 3.56 (2H, q, J=6.0Hz), 4.20 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=2.1Hz), 8.18 (1H, br. s), 8.96 (1H, s), 9.03 (1H, d, J=2.1Hz).

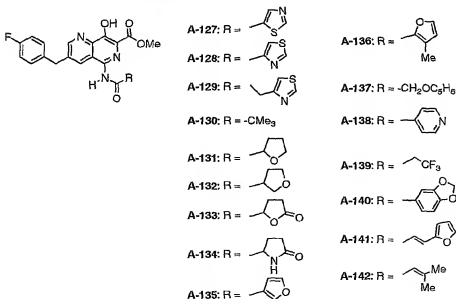
2) a-58 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-126 を合成した。

- 10 融点: 151-152°C

NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (6H, s), 2.60 (2H, t, J=6.0Hz), 3.61 (2H, q, J=6.0Hz), 4.20 (2H, s), 4.21 (2H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=2.1Hz), 8.38 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 9.03 (1H, d, J=2.1Hz).

- 15 実施例 A-127 ~ A-142

実施例 A-60 の方法に準じて、化合物 A-127 ~ A-142 を合成した。



A-127. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(チアゾール-5-カルボニル)-アミ

ノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 202-204°C(dec)

元素分析: $C_{21}H_{16}FN_4O_4S \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 (%): C, 56.60; H, 3.57; F, 4.26; N, 12.57; S, 7.20.

- 5 分析値 (%): C, 56.66; H, 3.45; F, 4.12; N, 12.52; S, 7.33.

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.93(3H, s), 4.26(2H, s), 7.08-7.14(2H, m), 7.33-7.36(2H, m), 8.20(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.81(1H, d, $J=0.6$ Hz), 9.11(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.37(1H, d, $J=0.6$ Hz), 11.29(2H, bs).

- 10 A-128. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 235-236°C(dec)

元素分析: $C_{21}H_{16}FN_4O_4S \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%): C, 56.83; H, 3.54; F, 4.28; N, 12.62; S, 7.22.

- 15 分析値 (%): C, 56.64; H, 3.30; F, 4.07; N, 12.47; S, 7.17.

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.92(3H, s), 4.26(2H, s), 7.09-7.14(2H, m), 7.31-7.36(2H, m), 8.20(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.55(1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.11(1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.31(1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.75(1H, s), 11.36(1H, bs).

- 20 A-129. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-チアゾール-4-イル)アセチルアミノ]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 227-228°C(dec)

元素分析: $C_{22}H_{17}FN_4O_4S$ として

計算値 (%): C, 58.40; H, 3.79; F, 4.20; N, 12.38; S, 7.09.

- 25 分析値 (%): C, 58.47; H, 3.44; F, 4.21; N, 12.42; S, 7.08.

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.90(3H, s), 3.97(2H, s), 4.19(2H, s), 7.08-7.14(2H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.50(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.16(1H, s), 9.06(1H, s), 9.08(1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.71(1H, s).

A-130. 5-[(2,2-ジメチルプロピオニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 238-239°C(dec)

元素分析: $C_{22}H_{22}FN_3O_4$ として

5 計算値 (%): C, 64.22; H, 5.39; F, 4.62; N, 10.21.

分析値 (%): C, 64.25; H, 5.45; F, 4.52; N, 10.22.

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.19(9H, s), 3.92(3H, s), 4.28(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.32-7.37(2H, m), 7.58(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.14(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.97(1H, s), 11.34(1H, bs).

10

A-131. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(テトラヒドロフラン-2-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 181-183°C

15 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.80-1.94(3H, m), 2.15-2.28(1H, m), 3.78-3.87(1H, m), 2.91-3.00(1H, m), 3.92(3H, s), 4.29(2H, s), 4.44-4.49(1H, m), 7.14-7.23(2H, m), 7.31-7.38(2H, m), 7.77(1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.14(1H, d, $J=1.6$ Hz), 10.23(1H, s), 11.30(1H, br s).

20

A-132. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(テトラヒドロフラン-3-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 240-241.5°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.95-2.16(2H, m), 3.23-3.33(1H, m), 3.67-3.77(3H, m), 3.92-3.99(1H, m), 3.92(3H, s), 4.27(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.84(1H, s), 9.12(1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.63(1H, s), 11.27(1H, br s).

25

A-133. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-6-[(5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 205-210°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.17-2.29(1H, m), 2.47-2.64(3H, m), 3.93(3H, s), 4.28(2H, s),

5.21-5.24(1H, m), 7.13-7.20(2H, m), 7.33-7.39(2H, m), 8.00(1H, s), 9.13(1H, d, J=2.0Hz), 10.91(1H, s), 11.29(1H, br s).

- 5 A-134. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(5-オキソピロリジン-2-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 217-219°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.89-2.01(1H, m), 2.15-2.22(2H, m), 2.31-2.45(1H, m), 3.92(3H, s), 4.27(2H, s), 4.31-4.37(1H, m), 7.12-7.21(2H, m), 7.32-7.39(2H, m), 7.92(1H, s), 7.95(1H, s), 9.13(1H, d, J=2.0Hz), 10.70(1H, s), 11.30(1H, br s).

10

- A-135. 3-(4-フルオロベンジル)-5-[(フラン-3-カルボニル)アミノ]-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 106-108°C

- 15 NMR(DMSO- d_6) δ : 3.93(3H, s), 4.26(2H, s), 7.04-7.06(1H, m), 7.08-7.17(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.84(1H, t, J=1.7Hz), 8.12(1H, d, J=1.9Hz), 8.47(1H, s), 9.10(1H, d, J=1.9Hz), 10.77(1H, s), 11.32(1H, br s).

- A-136. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(3-メチルフラン-2-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

- 20 融点: 213-215°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.30(3H, s), 3.93(3H, s), 4.27(2H, s), 6.62(1H, d, J=1.5Hz), 7.07-7.16(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.83(1H, d, J=1.5Hz), 8.17(1H, d, J=2.1Hz), 9.12(1H, d, J=2.1Hz), 10.58(1H, s), 11.33(1H, br s).

- 25 A-137. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-フェノキシアセチル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

融点: 221-225°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.93(3H, s), 4.21(2H, s), 4.90(2H, s), 6.97-7.17(5H, m), 7.29-7.39(4H, m), 8.21(1H, s), 9.10(1H, d, J=2.1Hz), 10.74(1H, s), 11.28(1H, br

s).

A-138. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(ピリジン-4-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル

5 分解点: 215-220°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.93(3H, s), 4.26(2H, s), 7.08-7.17(2H, m), 7.31-7.38(2H, m), 7.93-7.97(2H, m), 8.20(1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.82-8.86(2H, m), 9.13(1H, d, $J=1.9$ Hz), 11.30(1H, s), 11.39(1H, br s).

10 A-139. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(3,3,3-トリフルオロ)プロピオニル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 246-248°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.55-3.75(2H, m), 3.92(3H, s), 4.25(2H, s), 7.10-7.20(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 8.04(1H, s), 9.12(1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.92(1H,

15 s).

A-140. 5-[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点: 218-219°C

20 NMR(DMSO- d_6) δ : 3.93(3H, s), 4.25(2H, s), 6.16(2H, s), 7.05-7.15(3H, m), 7.27-7.37(2H, m), 7.58(1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.63-7.71(1H, m), 8.09(1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.10(1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.80(1H, s), 11.34(1H, brs).

A-141. 3-(4-フルオロベンジル)-5-[(3-フラン-2-イル)アクリル]アミノ]-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

25 融点: 247-249°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.92(3H, s), 4.25(2H, s), 6.60-6.68(1H, m), 6.75(1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.90(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.07-7.17(2H, m), 7.29-7.39(2H, m), 7.43(1H, d, $J=15.3$ Hz), 7.86(1H, s), 8.11(1H, d, $J=1.5$ Hz), 9.08(1H, d, $J=$

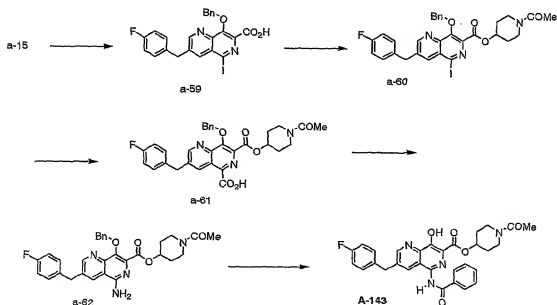
1.5 Hz), 10.80 (1H, s).

A-142. 3-(4-フルオロベンジル)-5-[(3,3-ジメチルアクリル)アミノ]-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

5 融点: 229-230°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.89 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.08 – 7.18 (2H, m), 7.31 – 7.40 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.37 (1H, s).

10 実施例 A-143



A-143. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(ベンゾイルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)アミド

- 15 1) 上記化合物 a-15 (5.10 g, 9.65 mmol) を THF (25 ml) – メタノール (25 ml) 混合溶媒に懸濁し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温下終夜撹拌した。反応液に 2 規定塩酸 (12.5 ml) を加えて減圧下溶媒を留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をメタノール (25 ml) から結晶

化して化合物 a-59 (3.60 g) を収率 73% で得た。

融点: 137-138°C

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.28 (2H, s), 5.69 (2H, s), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.20 - 7.40 (5H, m), 7.58 - 7.62 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.03 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)

- 2) 窒素気流下、上記化合物 a-59 (8.51 g, 16.6 mmol)、N-アセチル-4-ヒドロキシビペリジン (4.74 g, 33.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (8.69 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジイソプロピル 40% トルエン溶液 (17.7 g) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、更にアセトン-エーテルから結晶化して化合物 a-60 (10.32 g) を収率 98% で得た。

融点: 141-143°C

- NMR (CDCl₃) δ : 1.59-1.97 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.23-3.35 (1H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 4.26 (2H, s), 5.20-5.30 (1H, m), 5.57 (2H, s), 7.06 (2H, t like, $J=8.7$ Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.33-7.72 (5H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.96 (1H, $J=2.4$ Hz).

- 3) 上記化合物 a-60 (8.80 g, 13.8 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (220 ml) に、トリエチルアミン (5.8 ml, 41.6 mmol)、アリルアルコール (9.38 ml, 138 mmol) と酢酸パラジウム (155 mg, 0.69 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で 7.5 時間攪拌した。反応液に、クエン酸 (9 g) と水 (700 ml) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を THF-ジイソプロピルエーテルから結晶化して、a-61 (6.27 g) を収率 82% で得た。

- NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40-1.98 (4H, m), 1.98 (3H, s), 3.18-3.80 (4H, m), 4.31 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 5.64 (2H, s), 7.18 (2H, t like, $J=8.7$ Hz), 7.34-7.67 (7H, m), 8.89 (1H, $J=2.1$ Hz), 9.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

4) 上記化合物 a-61 を実施例 A-59 の (1) (2) の方法に準じて、化合物 a-62 を合成した。

融点: 104-107°C

NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.00 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.21-3.60 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.19 (2H, s), 5.19-5.35 (3H, m), 5.36 (2H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.15-7.42 (5H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.88 (1H, br. s), 8.99 (1H, d, J=2.1Hz).

5) 上記化合物 a-62 を実施例 A-60 の (1) (2) の方法に準じて、化合物 A-143 を合成した。

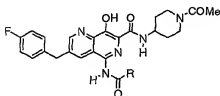
融点 : 124-126°C

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.58-2.02(4H, m), 2.02(3H, s), 3.10-3.50(2H, m), 3.71-3.97(2H, m), 4.25(2H, s), 5.23-5.28(1H, m), 7.08-7.13(2H, m), 7.30-7.35(2H, m), 7.54-7.68(3H, m), 8.04-8.06(2H, m), 8.12(1H, d, J=2.1Hz), 9.11(1H, d, J=2.1Hz),

10 10.98(1H, s), 11.43(1H, bs).

実施例 A-144 ~ A-148

実施例 A-143 の方法に準じて、化合物 A-144 ~ A-148 を合成した。



A-144: R = -OEt
A-145: R = -CONMe₂
A-146: R = -CONH₂

A-147: R =

A-148: R =

A-144. 5-(エトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル

NMR(CDCl₃) δ : 1.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.95-2.16(4H, m), 2.16(3H, s), 3.43-3.56(2H, m), 3.79-4.10(2H, m), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 5.37-5.42(1H, m), 7.00-7.06(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 8.29(1H, s), 9.05(1H, d, J=2.1Hz).

A-145. 5-[[[(ジメチルアミノ)オキザリル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル

NMR(CDCl₃) δ : 1.91-2.16(4H, m), 2.16(3H, s), 3.12(3H, s), 3.40(3H, s), 3.40-3.60(2H, m), 3.81-4.07(2H, m), 4.22(2H, s), 5.36-5.41(1H, m), 7.00-7.09(2H, m),

7.17-7.21(2H, m), 7.95(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.05(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.66(1H, bs).

A-146. 5-[(アミノオキザリル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]
ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル

5 融点: 133-135°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.60-2.03(4H, m), 2.03(3H, s), 3.10-3.50(2H, m), 3.70-3.93(2H, m), 4.27(2H, s), 5.23-5.28(1H, m), 7.12-7.18(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.01(1H, s), 8.19(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.26(1H, s), 9.11(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 10.98(1H, s), 11.35(1H, bs).

10

A-147. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(チオフェン-2-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル

融点: 135-137°C

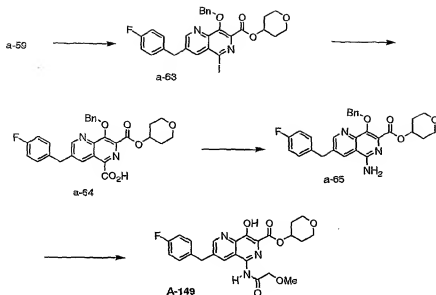
15 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.58-2.02(4H, m), 2.02(3H, s), 3.10-3.50(2H, m), 3.71-3.99(2H, m), 4.26(2H, s), 5.23-5.28(1H, m), 7.07-7.13(2H, m), 7.26-7.35(3H, m), 7.92(1H, m), 8.12-8.16(2H, m), 9.10(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.05(1H, s), 11.41(1H, bs).

20 A-148. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(チアゾール-4-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル

NMR(CDCl $_3$) δ : 1.97-2.15(4H, m), 3.42-3.45(2H, m), 3.80-4.09(2H, m), 4.22(2H, s), 5.36-5.42(1H, m), 6.97-7.03(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 8.15(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.91(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.04(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

25

実施例 A-149



A-149. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-メトキシアセチル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル)エステル

- 5 1) 実施例 A-143 の 2) の方法に準じて、a-59 から a-63 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.81(2H, m), 1.93-2.12(2H, m), 3.50-3.59(2H, m), 3.86-3.95(2H, m), 4.25(2H, s), 5.18-5.25(1H, m), 5.55(2H, s), 7.03-7.10(2H, m), 7.19-7.40(5H, m), 7.50-7.55(2H, m), 8.14(1H, d, J=2.1Hz), 8.95(1H, d, J=2.1Hz)

- 2) 実施例 A-143 の 3) の方法に準じて、a-63 から a-64 を合成した。

- 10 NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.81(2H, m), 1.96-2.07(2H, m), 3.50-3.59(2H, m), 3.86-3.95(2H, m), 4.26(2H, s), 5.19-5.28(1H, m), 5.80(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.19-7.41(5H, m), 7.48-7.54(2H, m), 9.05(1H, d, J=2.1Hz), 9.74(1H, d, J=2.1Hz), 11.39 (1H, br.s)

- 3) 実施例 A-143 の 4) の方法に準じて、a-64 から a-65 を合成した。

- 15 NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.80(2H, m), 1.94-2.04(2H, m), 3.47-3.56(2H, m), 3.87-3.95(2H, m), 4.18(2H, s), 5.15-5.26(1H, m), 5.29 (2H, br.s), 5.35(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.29-7.40(3H, m), 7.54-7.60(2H, m), 7.87(1H, br.s), 8.99(1H, d, J=2.1Hz)

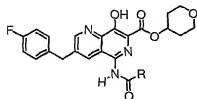
- 4) 実施例 A-143 の 5) の方法に準じて、a-65 から実施例 A-149 を合成した。

融点：80-83°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.65-1.78(2H, m), 1.97-2.06(2H, m), 3.38(3H, s), 3.48-3.57(2H, m), 3.86-3.94(2H, m), 4.18(2H, s), 4.26(2H, s), 5.17-5.27(1H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.32-7.89(2H, m), 8.12(1H, s), 9.10(1H, d, $J=2.0$ Hz),
 5 10.41(1H, s), 11.35(1H, br s).

実施例 A-150 ~ A-152

実施例 A-149 の方法に準じて、化合物 A-150 ~ A-152 を合成した。



A-150: R = -CONMe₂

A-151: R = -OEt

A-152: R =

10

A-150. 5-[[[(ジメチルアミノ)オギザリル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル)エステル

融点：118.5-121°C

NMR(CDCl₃) δ : 1.92-2.05(2H, m), 2.08-2.17(2H, m), 3.12(3H, s), 3.39(3H, s),
 15 3.57-3.66(2H, m), 4.03-4.11(2H, m), 4.21(2H, s), 5.27-5.37(1H, m), 6.98-7.07(2H, m), 7.15-7.22(2H, m), 7.94(1H, s), 9.04(1H, d, $J=1.9$ Hz), 9.60(1H, br s), 11.78(1H, s).

A-151. 5-[(エトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル) エステル

20

融点：91-94°C

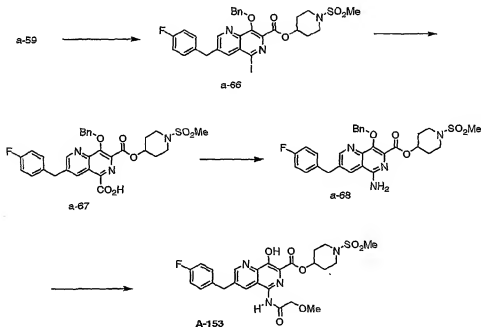
NMR(DMSO- d_6) δ : 1.15(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.62-1.76(2H, m), 1.94-2.05(2H, m), 3.46-3.56(2H, m), 3.84-3.93(2H, m), 4.05(2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.25(2H, s), 5.16-5.23(1H, m), 7.11-7.18(2H, m), 7.33-7.39(2H, m), 8.10(1H, s), 9.10(1H, d, $J=1.7$ Hz), 9.90(1H, s), 11.29(1H, s).
 25

A-152. 3-(4-フルオロベンジル)-5-[(フラン-2-カルボニル)アミノ]-8-ヒドロキシ
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル) エステル

融点: 107-110°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.65-1.78(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 3.47-3.56(2H, m),
5 3.86-3.94(2H, m), 4.26(2H, s), 5.18-5.27(1H, m), 6.75(1H, dd, $J=3.5, 1.7$ Hz),
7.07-7.16(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.48(1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.99(1H, t, $J=0.9$ Hz),
8.17(1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.10(1H, d, $J=2.0$ Hz), 10.91(1H, s), 11.44(1H, br s).

実施例 A-153



10

A-153. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-メトキシアセチル)アミノ]
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [(1-メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]
エステル

15 1) 実施例 A-143 の 2) の方法に準じて、a-59 から a-66 を合成した。

NMR (CDCl $_3$) δ : 1.81-2.08(4H, m), 2.71(3H, s), 3.20-3.30(4H, m), 4.26(2H, s),
5.20-5.28(1H, m), 5.55(2H, s), 7.03-7.10(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.34-
7.42(3H, m), 7.50-7.54(2H, m), 8.14(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.97(1H, d, $J=2.1$ Hz)

2) 実施例 A-143 の 3) の方法に準じて、a-66 から a-67 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.87(2H, m), 1.93-2.08(2H, m), 2.71(3H, s), 3.16-3.31(4H, m), 4.26(2H, s), 5.21-5.27(1H, m), 5.81(2H, s), 7.01-7.08(2H, m), 7.19-7.25(2H, m), 7.35-7.42(3H, m), 7.47-7.51(2H, m), 9.06(1H, d, J=2.3Hz), 9.75(1H, d, J=2.1Hz)

3) 実施例 A-143 の 4) の方法に準じて、a-67 から a-68 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.03(4H, m), 2.63(3H, s), 3.13-3.29(4H, m), 4.19(2H, s), 5.17-5.23(1H, m), 5.27(1H, s), 5.33(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.33-7.41(3H, m), 7.54-7.57(2H, m), 7.87(1H, s), 8.99(1H, d, J=2.0Hz)

4) 実施例 A-143 の 5) の方法に準じて、a-68 から実施例 A-153 を合成した。

融点: 175-176°C

元素分析: C₂₆H₂₇F₁N₄O₇S₁として

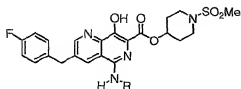
計算値 (%): C, 54.94; H, 4.98; N, 10.25; F, 3.48; S, 5.87.

分析値 (%): C, 54.83; H, 4.90; N, 10.23; F, 3.54; S, 5.68

15 NMR (CDCl₃) δ: 2.06-2.23(4H, m), 2.86(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 3.57(3H, s), 3.59-3.67(2H, m), 4.14(2H, s), 4.22(2H, s), 5.29-5.34(1H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.01(1H, s), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 11.48(1H, s)

実施例 A-154 ~ A-159

20 実施例 A-153 の方法に準じて、化合物 A-154 ~ A-159 を合成した。



A-154: R = -COCH₂COOEt

A-155: R = -CO₂CH₂CH₂OMe

A-156: R = -COCH₂CH₂CO₂Et

A-157: R = -COMe

A-158: R = -COPh

A-159: R = -SO₂Me

A-154, 5-[[[(2-エトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-
25 ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [(1-メタンスルホニル)ピペリジン-
4-イル] エステル

融点：98-100°C

元素分析：C₂₇H₂₉F₁N₄O₈S₁ 0.3H₂O として

計算値 (%)：C, 55.09; H, 4.97; N, 9.52; F, 3.23; S, 5.45.

分析値 (%)：C, 54.59; H, 5.02; N, 9.43; F, 3.20; S, 5.40.

- 5 NMR (CDCl₃) δ : 1.33(3H, t, J=7.0Hz), 2.06-2.23(4H, m), 2.87(3H, s), 3.30-3.40(2H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.64(2H, s), 4.22(2H, s), 4.27(2H, q, J=7.0Hz), 5.30-5.40(1H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.14(1H, brs), 9.03(1H, d, J=2.0Hz), 11.47(1H, s)

- 10 A-155. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[[2-メトキシエトキシ]カルボニル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [(1-メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル] エステル

融点：115-116°C

元素分析：C₂₆H₂₈F₁N₄O₈S₁ 0.3H₂O として

- 15 計算値 (%)：C, 54.16; H, 5.07; N, 9.72; F, 3.29; S, 5.56.

分析値 (%)：C, 53.72; H, 5.19; N, 9.25; F, 3.12; S, 5.24.

NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.23(4H, m), 2.87(3H, s), 3.30-3.40(2H, m), 3.42(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 3.63-3.66(2H, m), 4.21(2H, s), 4.30-4.33(2H, m), 5.30-5.40(1H, m), 7.00-7.06(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.20(1H, brs), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 11.39(1H, s)

- 20

A-156. 5-[[[3-(エトキシカルボニル)プロピオニル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [(1-メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル] エステル

- 25 融点：168-170°C

元素分析：C₂₈H₃₁F₁N₄O₈S₁ として

計算値 (%)：C, 55.81; H, 5.18; N, 9.30; F, 3.15; S, 5.32.

分析値 (%)：C, 55.77; H, 5.07; N, 9.28; F, 3.12; S, 5.23.

NMR (CDCl₃) δ : 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 2.00-2.23(4H, m), 2.70-2.93(7H, m),

3.18-3.30(2H, m), 3.50-3.65(2H, m), 4.14(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.21(2H, s), 5.23-5.38(1H, m), 7.00-7.06(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.20(1H, brs), 9.00(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.44(1H, s)

- 5 A-157. 5-(アセチルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [(1-メタンシルホニル)ピペリジン-4-イル] エステル
融点: 136-138°C

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_1\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_1 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 54.66; H, 5.01; N, 10.62; F, 3.60; S, 6.08.

- 10 分析値 (%): C, 54.75; H, 4.96; N, 10.04; F, 3.26; S, 5.76.

NMR (CDCl_3) δ : 2.00-2.23(4H, m), 2.36(3H, s), 2.85(3H, s), 3.18-3.30(2H, m), 3.50-3.65(2H, m), 4.23(2H, s), 5.23-5.38(1H, m), 7.00-7.06(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.02(1H, brs), 9.03(1H, s), 11.40(1H, s)

- 15 A-158. 5-(ベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [(1-メタンシルホニル)ピペリジン-4-イル] エステル
融点: 159-163°C

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_1\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_1 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 59.64; H, 4.76; N, 9.59; F, 3.25; S, 5.49.

- 20 分析値 (%): C, 59.64; H, 4.68; N, 9.46; F, 3.21; S, 5.34.

NMR (CDCl_3) δ : 2.00-2.23(4H, m), 2.88(3H, s), 2.85(3H, s), 3.30-3.50(2H, m), 3.53-3.65(2H, m), 4.23(2H, s), 5.30-5.50(1H, m), 6.98-7.04(2H, m), 7.17-7.21(2H, m), 7.50-7.65(3H, m), 8.08(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.40(1H, brs), 9.03(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.20(1H, s)

25

A-159. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(メタンシルホニルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [(1-メタンシルホニル)ピペリジン-4-イル] エステル
融点: 257-259°C

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_1\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ として

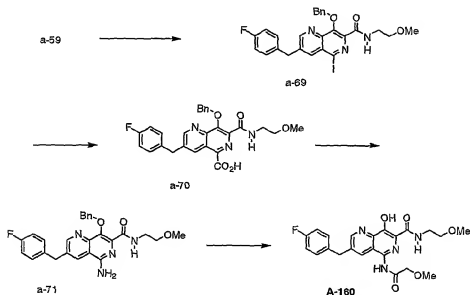
計算値 (%): C, 49.99; H, 4.65; N, 10.14; F, 3.44; S, 11.61.

分析値 (%): C, 49.89; H, 4.47; N, 9.86; F, 3.40; S, 11.22.

NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.20(4H, m), 2.90(3H, s), 3.12(3H, s), 3.20-3.35(2H, m), 3.60-3.70(2H, m), 4.18(2H, s), 5.52-5.60(1H, m), 7.00-7.04(2H, m), 7.17-

5 7.21(2H, m), 8.64(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.01(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.95(1H, s)

実施例 A-160



10 A-160. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-メトキシアセチル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

2) 実施例 A-16 の 3) の方法に準じて、a-59 から a-69 を合成した。

融点: 74-78°C

NMR (CDCl₃) δ : 3.38 (3H, s), 3.55 - 3.70 (4H, m), 4.25 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.06 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 - 7.40 (5H, m), 7.62 - 7.68 (2H, m), 7.95 - 8.02 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

3) 実施例 A-143 の 3) の方法に準じて、a-69 から a-70 を合成した。

融点: 149-151°C

NMR (CDCl₃) δ : 3.29 (3H, s), 3.44 - 3.48 (2H, m), 3.58 - 3.64 (2H, m), 4.25 (2H,

s), 5.79 (2H, s), 7.04 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.19 – 7.27 (2H, m), 7.36 – 7.40 (3H, m), 7.49 – 7.54 (2H, m), 8.19 – 8.28 (1H, m), 9.05 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)

4) 実施例 A-143 の 4) の方法に準じて、a-70 から a-71 を合成した。

5 融点: 170-172°C

NMR (CDCl₃) δ : 3.30 (3H, s), 3.47 – 3.53 (2H, m), 3.56 – 3.64 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.33 (2H, s), 5.37 (2H, br. s), 7.04 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.16 – 7.22 (2H, m), 7.32 – 7.40 (3H, m), 7.60 – 7.64 (2H, m), 8.88 (1H, br. s), 8.18 – 8.24 (1H, m), 8.99 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)

10 5) 実施例 A-143 の 5) の方法に準じて、a-71 から化合物 A-160 を合成した。。

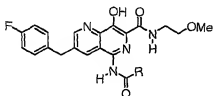
融点: 170°C

NMR (CDCl₃) δ : 3.43 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.59-3.64 (2H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.20 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.95 (1H, br s), 8.06-8.12 (1H, m), 8.64 (1H, br s), 9.00 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 13.26 (1H, br s).

15

実施例 A-161 ~ A-165

実施例 A-160 の方法に準じて、化合物 A-161 ~ A-165 を合成した。



A-161: R = -CH₂CH₂CO₂Et

A-162: R = -CH₂CO₂Et

A-163: R = -OEt

A-164: R = -CH₂CH₂OMe

A-165: R =

20 A-161. 5-[[3-(エトキシカルボニル)プロピオニル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

融点: 190°C

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.61-2.67 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.53 (4H, s), 4.07 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.21 (2H, s), 7.11-7.18 (2H, m),

25 7.32-7.39 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.74 (1H, br s), 9.08 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.52 (1H,

s), 13.58(1H, s).

A-162. 5-[[2-(エトキシカルボニル)アセチル]アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

5 融点: 224-226°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.19(3H, t, $J=6.7$ Hz), 3.29(3H, s), 3.54(4H, s), 3.66(2H, s), 4.09-4.14(2H, m), 4.23(2H, s), 7.11-7.18(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.32(1H, s), 8.76(1H, br s), 9.09(1H, d, $J=1.7$ Hz), 10.69(1H, s), 13.61(1H, s).

10

A-163. 5-[(エトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

融点: 175°C

15 NMR(CDCl $_3$) δ : 1.30(3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.43(3H, s), 3.59-3.72(4H, m), 4.20(3H, s), 4.18-4.27(4H, m), 6.90(1H, brs), 6.98-7.08(2H, m), 7.14-7.24(2H, m), 8.00-8.16(2H, m), 9.00(1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.18(1H, s).

A-164. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(3-メトキシプロピオニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

20 融点: 164-165°C

NMR(CDCl $_3$) δ : 2.75(2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.43(3H, s), 3.46(3H, s), 3.57-3.76(4H, m), 3.80(2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.20(3H, s), 6.98-7.07(2H, m), 7.14-7.24(2H, m), 7.94(1H, s), 8.13(1H, brs), 8.45(1H, brs), 8.99(1H, d, $J=2.4$ Hz), 13.22(1H, s).

25

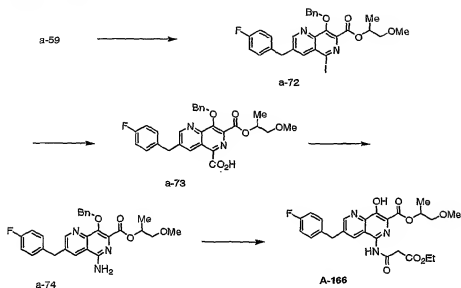
A-165. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(チオフェン-2-カルボニル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

融点: 188-189°C

NMR(CDCl $_3$) δ : 3.41(3H, s), 3.55-3.73(4H, m), 4.19(3H, s), 6.94-7.04(2H,

m), 7.12 – 7.24 (3H, m), 7.64 – 7.68 (1H, m), 7.74 – 7.68 (1H, m), 8.00 – 8.20 (2H, m), 9.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.26 (1H, brs).

実施例 A-166



5

A-166. 5-[[[(2-エトキシカルボニル)アセチル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ [1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [2-(1-メトキシ)プロピル]エステル

1) 実施例 A-143 の 2) の方法に準じて、a-59 から a-72 を合成した。

10 NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 3.33 (3H, s), 3.42-3.55 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.30-5.40 (1H, m), 5.54 (2H, s), 7.06 (2H, t like, J=8.7Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=2.1Hz), 8.94 (1H, d, J=2.1Hz)

2) 実施例 A-143 の 3) の方法に準じて、a-72 から a-73 を合成した。

15 NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 3.35 (3H, s), 3.43-3.55 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.35-5.43 (1H, m), 5.78 (2H, s), 7.04 (2H, t like, J=8.7Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 9.04 (1H, d, J=2.4Hz), 9.73 (1H, d, J=2.4Hz)

3) 実施例 A-143 の 4) の方法に準じて、a-73 から a-74 を合成した。

20 NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, d, J=6.3Hz), 3.31 (3H, s), 3.42-3.56 (2H, m), 4.18

(2H, s), 5.32-5.39 (1H, m), 5.34 (2H, s), 5.89 (2H, br.s), 7.03 (2H, t like, $J=8.7\text{Hz}$), 7.16-7.40 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.95 (1H, br.s), 8.97 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

4) 実施例 A-143 の 5) の方法に準じて、a-74 から化合物 A-166 を合成した。

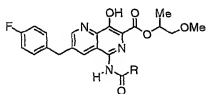
5 融点: 70-71°C

NMR (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.46 (3H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.43 (3H, s), 3.54 - 3.75 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.42 - 5.55 (1H, m), 7.00 - 7.08 (2H, m), 7.16 - 7.25 (2H, m), 8.12 (1H, br.s), 9.02 (1H, s), 11.68 (1H, br.s).

10

実施例 A-167, A-168

実施例 A-166 の方法に準じて、化合物 A-167, A-168 を合成した。



A-167: R = -OEt

A-168: R = -CH₂CH₂OMe

15 A-167. 5-[(エトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [2-(1-メトキシ)プロピル]エステル

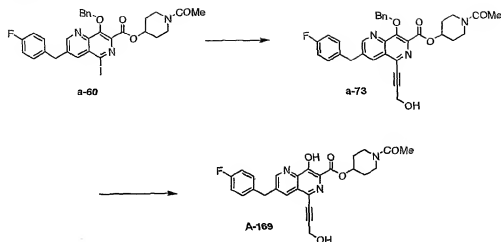
NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.43 (3H, s), 3.55 - 3.76 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, s), 5.42 - 5.54 (1H, m), 6.98 - 7.08 (2H, m), 7.15 - 7.24 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$),

20 11.55 (1H, br.s).

A-168. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(3-メトキシプロピオニル)アミノ]
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 [2-(1-メトキシ)プロピル]エステル

NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.59 - 3.73
25 (4H, m), 4.20 (2H, s), 5.40 - 5.55 (1H, m), 6.99 - 7.08 (2H, m), 7.15 - 7.24 (2H, m), 8.02 (1H, s), 9.00 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 11.67 (1H, br.s).

実施例 A-169



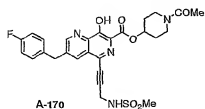
- 5 A-169. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル
上記化合物 a-60 を実施例 A-18 の (1) (2) の方法に準じて、化合物 A-169 を合成した。

融点：163-164℃

- 10 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.61-2.03(4H, m), 2.03(3H, s), 3.10-3.50(2H, m), 3.71-3.94(2H, m), 4.32(2H, s), 4.45(2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.21-5.27(1H, m), 5.55(1H, t, $J=5.4$ Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.36-7.41(2H, m), 8.47(1H, d, $J=1.2$ Hz), 9.11(1H, d, $J=1.2$ Hz).

15 実施例 A-170

上記実施例 A-169 と同様にして、化合物 A-170 を合成した。



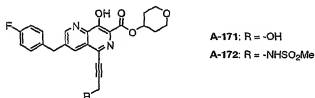
A-170. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[3-(メタンスルホニルアミノ)-1-プロピニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル

融点: 192-193°C

- 5 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.61-2.03(4H, m), 2.03(3H, s), 3.04(3H, s), 3.20-3.50(2H, m), 3.69-3.91(2H, m), 4.24(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.30(2H, s), 5.20-5.27(1H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.81(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.12(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

10 実施例 A-171 ~ A-172

実施例 A-169 の方法に準じて、化合物 A-171 ~ A-172 を合成した。



- A-171. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル) エステル

融点: 210-212°C

- 15 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.68-1.80(2H, m), 1.97-2.06(2H, m), 3.48-3.57(2H, m), 3.86-3.94(2H, m), 4.32(2H, s), 4.45(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.18-5.26(1H, m), 5.55(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.13-7.21(2H, m), 7.35-7.43(2H, m), 8.48(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.12(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 11.69(1H, br s).

- A-172. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[3-(メタンスルホニルアミノ)-1-プロピニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (テトラヒドロピラン-4-イル) エステル

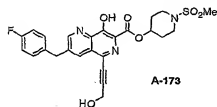
25 融点: 216-218°C

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.67-1.80(2H, m), 1.97-2.06(2H, m), 3.05(3H, s), 3.48-

3.63(2H, m), 3.85-3.94(2H, m), 4.25(2H, d, J=5.9Hz), 4.31(2H, s), 5.17-5.26(1H, m), 7.13-7.21(2H, m), 7.37-7.43(2H, m), 7.82(1H, t, J=5.9Hz), 8.58(1H, d, J=1.9Hz), 9.14(1H, d, J=1.9Hz), 11.70(1H, br s).

5 実施例 A-173

実施例 A-169 の方法に準じて化合物 A-173 を合成した。



A-173. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-

- 10 [1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル) エステル

融点: 197-200°C

元素分析: $C_{26}H_{24}F_1N_3O_6S_1 \cdot 0.1CF_3COOH \cdot 0.8H_2O$ として

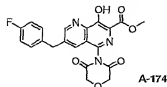
計算値 (%): C, 56.12; H, 4.80; N, 7.79; F, 4.58; S, 5.95.

- 15 分析値 (%): C, 56.13; H, 4.59; N, 7.90; F, 4.29; S, 5.89.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80-1.91(2H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.93(3H, s), 3.10-3.25(4H, m), 4.33(2H, s), 4.45(2H, s), 5.10-5.20(1H, m), 5.56(1H, brs), 7.13-7.21(2H, m), 7.36-7.41(2H, m), 8.49(1H, d, J=2.1Hz), 9.12(1H, d, J=2.1Hz)

20 実施例 A-174

実施例 A-60 の方法に準じて、化合物 A-174 を合成した。



A-174. 5-(3,5-ジオキソモルフォリン-4-イル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ

シ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点 : 182-184 °C

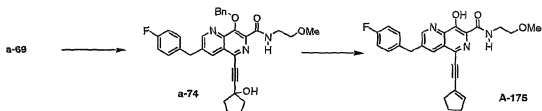
元素分析 : $C_{21}H_{16}FN_3O_3$ として

計算値 (%) : C, 59.30; H, 3.79; F, 4.47; N, 9.88.

5 分析値 (%) : C, 59.28; H, 3.75; F, 4.34; N, 9.72.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.11 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.56 (4H, s), 7.04 (2H, m), 7.14 (2H, m), 7.57 (1H, m), 9.05 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.12 (1H, s).

実施例 A-175



A-175. 5-[2-(1-シクロペンテニル)エチニル]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-シ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

1) 上記化合物 a-69 から実施例 A-18 (1) の方法に準じて a-74 を合成した。

15 NMR ($CDCl_3$) δ : 1.78-1.97 (4H, m), 1.99 (1H, s), 2.03-2.09 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 3.67 (2H, brdt, $J=4.8$ Hz, 5.7 Hz), 4.24 (2H, s), 5.58 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.30-7.39 (3H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.02 (1H, brt, $J=5.7$ Hz), 8.18 (1H, m), 9.04 (1H, br).

2) 上記化合物 a-74 から実施例 A-15 (3) の方法に準じて化合物 A-175 を合成した。但し、終夜反応を行った。

融点 : 146 °C

元素分析 : $C_{26}H_{24}FN_3O_3$ として

計算値 (%) : C, 70.10; H, 5.43; F, 4.26; N, 9.43.

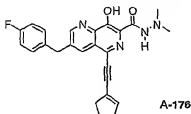
分析値 (%) : C, 70.07; H, 5.45; F, 4.09; N, 9.37.

25 NMR ($CDCl_3$) δ : 2.02 (2H, tt, $J=7.5$ Hz, 7.5 Hz), 2.51-2.62 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 3.70 (2H, m), 4.24 (2H, s), 6.29 (1H, m), 7.06 (2H, m),

7.22 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.30 (1H, brt, $J=5.4$ Hz), 9.03 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 13.56 (1H, s).

実施例 A-176

- 5 実施例 A-175 の方法に準じて化合物 A-176 を合成した。



A-176. 5-[2-(1-シクロペンテニル)エチニル]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N',N'-ジメチルヒドラジド

- 10 分解点: 206-207 °C

元素分析: $C_{25}H_{28}FN_4O_2$ として

計算値 (%): C, 69.75; H, 5.39; N, 13.02; F, 4.41.

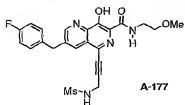
分析値 (%): C, 69.63; H, 5.25; N, 12.87; F, 4.29.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.02 (2H, tt, $J=7.5$ Hz, 7.5 Hz), 2.50-2.63 (4H, m), 2.77 (6H, s),

- 15 4.24 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.07 (2H, m), 7.22 (2H, m), 8.19 (1H, m), 8.67 (1H, brs), 9.04 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 13.45 (1H, s).

実施例 A-177

上記実施例 A-169 と同様にして、化合物 A-177 を合成した。



20

A-177. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[3-(メタンスルホニルアミノ)-1-プロピニル]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

融点 : 198 °C

元素分析 : $C_{23}H_{23}FN_4O_6S$ として

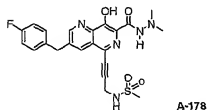
計算値 (%) : C, 56.78; H, 4.77; F, 3.90; N, 11.52; S, 6.59.

分析値 (%) : C, 56.60; H, 4.72; F, 3.65; N, 11.38; S, 6.42.

- 5 NMR ($CDCl_3$) δ : 3.12 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 3.70 (2H, dt, $J=4.8$ Hz, 4.8 Hz), 4.23 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.67 (1H, brt, $J=6.3$ Hz), 7.05 (2H, m), 7.21 (2H, m), 8.23 (1H, brt, $J=4.8$ Hz), 8.31 (1H, m), 9.03 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 13.68 (1H, s).

10 実施例 A-178

上記実施例 A-169 と同様にして、化合物 A-178 を合成した。



A-178. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[3-(メタンサルホニルアミノ)-1-ブ

- 15 ロビニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N',N'-ジメチルヒドラジド

分解点 : 229-230 °C

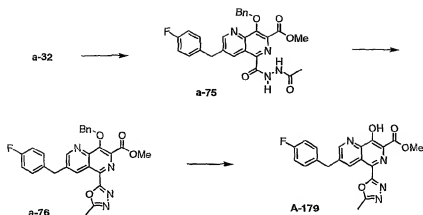
元素分析 : $C_{22}H_{22}FN_6O_4S$ として

計算値 (%) : C, 56.04; H, 4.70; N, 14.85; F, 4.03; S, 6.80.

分析値 (%) : C, 56.12; H, 4.53; N, 14.65; F, 3.95; S, 6.58

- 20 NMR ($CDCl_3$) δ : 2.78 (6H, s), 3.10 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.76 (1H, brt, $J=6.0$ Hz), 7.05 (2H, m), 7.21 (2H, m), 8.31 (1H, m), 8.56 (1H, brs), 9.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.51 (1H, s).

実施例 A-179



A-179. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 5 1) 上記化合物 a-32 から実施例 A-52 の (3) の方法に準じて a-75 を合成した。

NMR (CDCl₃) δ : 2.16 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.69 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.94 (1H, brd, J=4.5 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.67 (1H, m), 9.99 (1H, brd, J=4.4 Hz).

- 10 2) トリフェニルホスフィン(315 mg)のジクロロメタン(10 mL)溶液に氷冷下 1 M 臭素-ジクロロメタン溶液 (1.2 mL) を滴下して室温下 30 分間攪拌後、氷冷下トリエチルアミン (0.35 mL) を滴下した。氷冷下、上記化合物 a-75 (502 mg) のジクロロメタン(10 mL)溶液を滴下した。室温下 30 分間攪拌後、水を加え、クロロホルムにて 3 回抽出した。合わせたクロロホルム層を食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた白色固体を酢酸エチルで洗浄して、目的の a-76
- 15 を白色固体(383 mg)として収率 79%で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.72 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.28 (2H, s), 5.72 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 9.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.74 (1H, m).

20

- 3) 上記化合物 a-76 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-179 を合成した。

融点: 220 °C

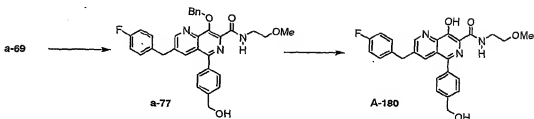
元素分析: $C_{20}H_{15}FN_4O_4$ として

計算値 (%): C, 60.91; H, 3.83; N, 14.21; F, 4.82.

分析値 (%): C, 60.75; H, 3.74; N, 14.17; F, 4.70.

- 5 NMR ($CDCl_3$) δ : 2.73 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.22 (2H, m), 9.10 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.71 (1H, m), 12.08 (1H, brs).

実施例 A-180



A-180. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

- 1) 上記化合物 a-69 (285 mg, 0.499 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン
 15 ンバラジウム (29 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニルほう酸 (91 mg) に 1M 炭酸
 ナトリウム水溶液 (1 mL) とジオキサン (5 mL) を加え、窒素雰囲気下 100°C にて 6
 時間過熱撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水とクロロホルムを加え撹拌
 し、クロロホルムにて 3 回抽出した。抽出クロロホルム層を合わせて食塩水で洗
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた油状物をカラム
 20 クロマトグラフィーにて精製し、イソプロピルアルコールで結晶化した。得られ
 た黄色個体をイソプロピルアルコールとジイソプロピルエーテルの混合溶媒で洗
 浄して、目的の a-77 を白色固体 (177 mg) として収率 64% で得た。

- NMR ($CDCl_3$) δ : 1.84 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 3.35 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.84 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 5.56 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.14 (2H, m), 7.29-7.42 (3H, m), 7.54 (2H, m), 7.65 (2H, m), 7.73 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.22 (1H, brt, $J=5.4$ Hz), 9.03 (1H, d, $J=2.4$ Hz).
- 25

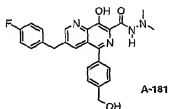
2) 上記化合物 a-77 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、化合物 A-180 を合成した。

融点: 151-153 °C

NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (1H, t, J=5.7 Hz), 3.39 (3H, s), 3.60 (2H, t, J=5.1 Hz),
 5 3.70 (2H, dt, J=5.1 Hz, 5.7 Hz), 4.14 (2H, s), 4.84 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.99 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.52-7.60 (4H, m), 8.10 (1H, m), 8.36 (1H, brt, J=5.7 Hz), 9.01 (1H, d, J=2.1 Hz), 13.33 (1H, s).

実施例 A-181

- 10 実施例 A-180 の方法に準じて化合物 A-181 を合成した。



A-181. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル][1,6]ナフトリジン-7-カルボン酸 N',N'-ジメチルヒドラジド

- 15 融点: 219-221 °C

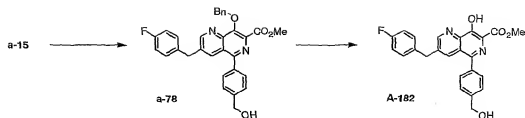
元素分析: C₂₈H₂₃FN₄O₃ として

計算値 (%): C, 67.25; H, 5.19; N, 12.55; F, 4.26.

分析値 (%): C, 67.26; H, 5.11; N, 12.39; F, 4.14.

- NMR (CDCl₃) δ: 1.82 (1H, brt, J=5.1 Hz), 2.75 (6H, s), 4.14 (2H, s), 4.85 (2H,
 20 d, J=5.1 Hz), 6.99 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.57 (4H, m), 8.07 (1H, m), 8.70 (1H, brs), 9.02 (1H, d, J=2.1 Hz), 13.18 (1H, s).

実施例 A-182



A-182. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

- 5 1) 上記化合物 a-15 から実施例 A-25 の (1) の方法に準じて a-78 を合成した。
NMR (CDCl_3) δ : 8.94 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.81 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.98 – 7.04 (2H, m), 7.12 – 7.17 (2H, m), 7.34–7.43 (3H, m), 7.51–7.53 (2H, m), 7.63–7.65 (4H, m), 8.17 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.03 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

- 2) 上記化合物 a-78 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、実施例 A-182 を
10 合成した。

融点: 183–185°C

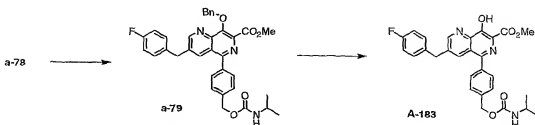
元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 68.89; H, 4.58; N, 6.70; F, 4.54.

分析値 (%): C, 68.60; H, 4.56; N, 6.78; F, 4.44

- 15 NMR (CDCl_3) δ : 4.09 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.97–7.03 (2H, m), 7.07–7.14 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.82 (1H, s)

実施例 A-183



A-183. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[4-[(イソプロピルカルバモイル)

オキシ]メチル]フェニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

上記化合物 a-78 (200mg, 0.39mmol) とトリエチルアミン (47mg, 0.47mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液に、イソプロピルイソシアナート (40mg, 0.47mmol) を加え、更にビス(トリブチルスズ)オキシド (1滴) を加えた。室温下 30 分攪拌し水を加えて反応を停止した。クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥して、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) によって溶出される画分を濃縮して a-79 (213mg, 92%) を得た。
 NMR (CDCl₃) δ: 1.19(6H, d, J=6.6Hz), 3.80-4.00(1H, m), 3.94(3H, s), 4.15(2H, s), 5.19(2H, s), 5.58(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.84-7.43(3H, m), 7.51(2H, d, J=7.9Hz), 7.64 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.17(1H, d, J = 2.1 Hz), 9.03(1H, d, J=2.3Hz)

4) 上記化合物 a-79 から実施例 A-15 の (3) の方法に準じて、実施例 A-188 を合成した。

融点: 210-212°C

元素分析: C₂₈H₂₆F₁N₃O₅ として

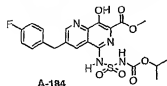
計算値 (%): C, 66.79; H, 5.20; N, 8.35; F, 8.77.

分析値 (%): C, 66.70; H, 5.22; N, 8.45; F, 8.63

NMR (CDCl₃) δ: 1.19(6H, d, J=6.6Hz), 3.80-3.92(1H, m), 4.09(3H, s), 4.15(2H, s), 5.18(2H, s), 6.97-7.03(2H, m), 7.10-7.14(2H, m), 7.49(2H, d, J=8.1Hz), 7.58(2H, d, J=8.1Hz), 8.11(1H, d, J=2.1Hz), 9.04(1H, d, J=2.1Hz), 11.82(1H, s)

実施例 A-184

化合物 a-35 から実施例 A-75 の方法に準じて実施例 A-184 を合成した。



A-184. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[[[(イソプロピルオキシ)カルバモイル]スルホニル]アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

融点：170-172°C

元素分析：C₂₁H₂₁F₁N₄O₇S₁として

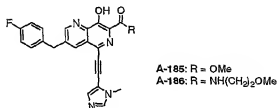
計算値 (%): C, 51.22; H, 4.30; N, 11.38; F, 3.86; S, 6.51.

分析値 (%): C, 51.24; H, 4.22; N, 11.42; F, 3.65; S, 6.73

- 5 NMR (CDCl₃) δ : 1.18(6H, d, J=6.3Hz), 4.12(3H, s), 4.18(2H, s), 4.83-4.92(1H, m), 6.99-7.06(2H, m), 7.13-7.20(2H, m), 7.45(1H, s), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 10.44(1H, s), 12.13(1H, s)

実施例 A-185、A-186

- 10 実施例 A-169 の方法に準じて化合物 A-185、A-186 を合成した。



A-185. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(8-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

分解点：230 °C

- 15 NMR (CDCl₃) δ : 3.67 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.45 (1H, br), 7.54 (1H, br), 8.26 (1H, m), 9.11 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.01 (1H, s).

A-186. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(8-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)エチニル][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

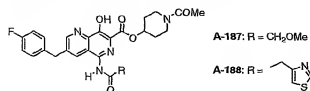
- 20 融点：244-245 °C

NMR (CDCl₃) δ : 3.44 (3H, s), 3.64 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.73 (2H, m), 4.26 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.48 (1H, br), 7.55 (1H, br), 8.21 (1H, m), 8.31 (1H, brt), 9.07 (1H, d, J=2.1Hz), 13.69 (1H, s).

25

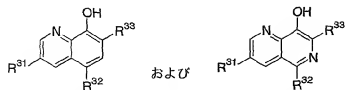
実施例 A-187、A-188

実施例 A-143 の方法に準じて化合物 A-187、A-188 を合成した。

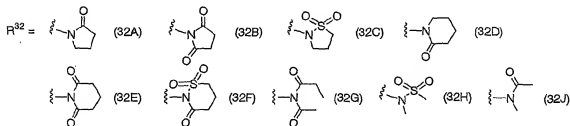
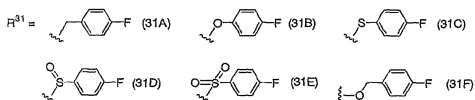


- A-187. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-メトキシアセチル)アミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル
- NMR (CDCl₃) δ: 1.91-2.14(4H, m), 2.14(3H, s), 3.39-3.49(2H, m), 3.57(3H, s), 3.78-3.87(1H, m), 4.13-4.16(1H, m), 4.13(2H, s), 4.21(2H, s), 5.34-5.40(1H, m), 7.00-7.05(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.99(1H, d, J=2.1Hz), 8.80(1H, bs), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 11.60(1H, bs).
- A-188. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-[(2-チアゾール-4-イル)アセチルアミノ][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1-アセチルピペリジン-4-イル)エステル
- NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.14(4H, m), 2.14(3H, s), 3.39-3.51(2H, m), 3.76-3.85(1H, m), 4.07-4.13(1H, m), 4.07(2H, s), 4.20(2H, s), 5.34-5.39(1H, m), 6.99-7.05(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.02(1H, s), 8.85(1H, d, J=2.1Hz), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 11.54(1H, bs).

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。



上記化合物の R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。



5 R^{33} = COOMe (33A), COOEt (33B), COOPr (33C), COEt (33D), COCH₂CH₂CH₂OMe (33E)

置換基の好ましい組み合わせ (R^{31}, R^{32}, R^{33} として表わす) としては、以下の組み合わせが挙げられる。

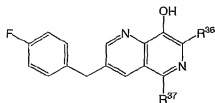
(31A, 32A, 33A), (31A, 32A, 33B), (31A, 32A, 33C), (31A, 32A, 33D), (31A, 32A, 33E), (31A, 32B, 33A), (31A, 32B, 33B), (31A, 32B, 33C), (31A, 32B, 33D), (31A, 32B, 33E), (31A, 32C, 33A), (31A, 32C, 33B), (31A, 32C, 33C), (31A, 32C, 33D), (31A, 32C, 33E), (31A, 32D, 33A), (31A, 32D, 33B), (31A, 32D, 33C), (31A, 32D, 33D), (31A, 32D, 33E), (31A, 32E, 33A), (31A, 32E, 33B), (31A, 32E, 33C), (31A, 32E, 33D), (31A, 32E, 33E), (31A, 32F, 33A), (31A, 32F, 33B), (31A, 32F, 33C), (31A, 32F, 33D), (31A, 32F, 33E), (31A, 32G, 33A), (31A, 32G, 33B), (31A, 32G, 33C), (31A, 32G, 33D), (31A, 32G, 33E), (31A, 32H, 33A), (31A, 32H, 33B), (31A, 32H, 33C), (31A, 32H, 33D), (31A, 32H, 33E), (31A, 32J, 33A), (31A, 32J, 33B), (31A, 32J, 33C), (31A, 32J, 33D), (31A, 32J, 33E), (31B, 32A, 33A), (31B, 32A, 33B), (31B, 32A, 33C), (31B, 32A, 33D), (31B, 32A, 33E), (31B, 32B, 33A), (31B, 32B,

33B), (31B, 32B, 33C), (31B, 32B, 33D), (31B, 32B, 33E), (31B, 32C, 33A), (31B,
 32C, 33B), (31B, 32C, 33C), (31B, 32C, 33D), (31B, 32C, 33E), (31B, 32D, 33A),
 (31B, 32D, 33B), (31B, 32D, 33C), (31B, 32D, 33D), (31B, 32D, 33E), (31B, 32E,
 33A), (31B, 32E, 33B), (31B, 32E, 33C), (31B, 32E, 33D), (31B, 32E, 33E), (31B,
 5 32F, 33A), (31B, 32F, 33B), (31B, 32F, 33C), (31B, 32F, 33D), (31B, 32F, 33E),
 (31B, 32G, 33A), (31B, 32G, 33B), (31B, 32G, 33C), (31B, 32G, 33D), (31B, 32G,
 33E), (31B, 32H, 33A), (31B, 32H, 33B), (31B, 32H, 33C), (31B, 32H, 33D), (31B,
 32H, 33E), (31B, 32J, 33A), (31B, 32J, 33B), (31B, 32J, 33C), (31B, 32J, 33D), (31B,
 32J, 33E), (31C, 32A, 33A), (31C, 32A, 33B), (31C, 32A, 33C), (31C, 32A, 33D),
 10 (31C, 32A, 33E), (31C, 32B, 33A), (31C, 32B, 33B), (31C, 32B, 33C), (31C, 32B,
 33D), (31C, 32B, 33E), (31C, 32C, 33A), (31C, 32C, 33B), (31C, 32C, 33C), (31C,
 32C, 33D), (31C, 32C, 33E), (31C, 32D, 33A), (31C, 32D, 33B), (31C, 32D, 33C),
 (31C, 32D, 33D), (31C, 32D, 33E), (31C, 32E, 33A), (31C, 32E, 33B), (31C, 32E,
 33C), (31C, 32E, 33D), (31C, 32E, 33E), (31C, 32F, 33A), (31C, 32F, 33B), (31C,
 15 32F, 33C), (31C, 32F, 33D), (31C, 32F, 33E), (31C, 32G, 33A), (31C, 32G, 33B),
 (31C, 32G, 33C), (31C, 32G, 33D), (31C, 32G, 33E), (31C, 32H, 33A), (31C, 32H,
 33B), (31C, 32H, 33C), (31C, 32H, 33D), (31C, 32H, 33E), (31C, 32J, 33A), (31C,
 32J, 33B), (31C, 32J, 33C), (31C, 32J, 33D), (31C, 32J, 33E), (31D, 32A, 33A), (31D,
 32A, 33B), (31D, 32A, 33C), (31D, 32A, 33D), (31D, 32A, 33E), (31D, 32B, 33A),
 20 (31D, 32B, 33B), (31D, 32B, 33C), (31D, 32B, 33D), (31D, 32B, 33E), (31D, 32C,
 33A), (31D, 32C, 33B), (31D, 32C, 33C), (31D, 32C, 33D), (31D, 32C, 33E), (31D,
 32D, 33A), (31D, 32D, 33B), (31D, 32D, 33C), (31D, 32D, 33D), (31D, 32D, 33E),
 (31D, 32E, 33A), (31D, 32E, 33B), (31D, 32E, 33C), (31D, 32E, 33D), (31D, 32E,
 33E), (31D, 32F, 33A), (31D, 32F, 33B), (31D, 32F, 33C), (31D, 32F, 33D), (31D,
 25 32F, 33E), (31D, 32G, 33A), (31D, 32G, 33B), (31D, 32G, 33C), (31D, 32G, 33D),
 (31D, 32G, 33E), (31D, 32H, 33A), (31D, 32H, 33B), (31D, 32H, 33C), (31D, 32H,
 33D), (31D, 32H, 33E), (31D, 32J, 33A), (31D, 32J, 33B), (31D, 32J, 33C), (31D,
 32J, 33D), (31D, 32J, 33E), (31E, 32A, 33A), (31E, 32A, 33B), (31E, 32A, 33C),
 (31E, 32A, 33D), (31E, 32A, 33E), (31E, 32B, 33A), (31E, 32B, 33B), (31E, 32B,

33C), (31E, 32B, 33D), (31E, 32B, 33E), (31E, 32C, 33A), (31E, 32C, 33B), (31E, 32C, 33C), (31E, 32C, 33D), (31E, 32C, 33E), (31E, 32D, 33A), (31E, 32D, 33B), (31E, 32D, 33C), (31E, 32D, 33D), (31E, 32D, 33E), (31E, 32E, 33A), (31E, 32E, 33B), (31E, 32E, 33C), (31E, 32E, 33D), (31E, 32E, 33E), (31E, 32F, 33A), (31E, 32F, 33B), (31E, 32F, 33C), (31E, 32F, 33D), (31E, 32F, 33E), (31E, 32G, 33A), (31E, 32G, 33B), (31E, 32G, 33C), (31E, 32G, 33D), (31E, 32G, 33E), (31E, 32H, 33A), (31E, 32H, 33B), (31E, 32H, 33C), (31E, 32H, 33D), (31E, 32H, 33E), (31E, 32J, 33A), (31E, 32J, 33B), (31E, 32J, 33C), (31E, 32J, 33D), (31E, 32J, 33E), (31F, 32A, 33A), (31F, 32A, 33B), (31F, 32A, 33C), (31F, 32A, 33D), (31F, 32A, 33E), (31F, 32B, 33A), (31F, 32B, 33B), (31F, 32B, 33C), (31F, 32B, 33D), (31F, 32B, 33E), (31F, 32C, 33A), (31F, 32C, 33B), (31F, 32C, 33C), (31F, 32C, 33D), (31F, 32C, 33E), (31F, 32D, 33A), (31F, 32D, 33B), (31F, 32D, 33C), (31F, 32D, 33D), (31F, 32D, 33E), (31F, 32E, 33A), (31F, 32E, 33B), (31F, 32E, 33C), (31F, 32E, 33D), (31F, 32E, 33E), (31F, 32F, 33A), (31F, 32F, 33B), (31F, 32F, 33C), (31F, 32F, 33D), (31F, 32F, 33E), (31F, 32G, 33A), (31F, 32G, 33B), (31F, 32G, 33C), (31F, 32G, 33D), (31F, 32G, 33E), (31F, 32H, 33A), (31F, 32H, 33B), (31F, 32H, 33C), (31F, 32H, 33D), (31F, 32H, 33E), (31F, 32J, 33A), (31F, 32J, 33B), (31F, 32J, 33C), (31F, 32J, 33D), (31F, 32J, 33E)

なお、(R³¹, R³², R³³)=(31A, 32A, 33A)は、R³¹が3 1 Aであり、R³²が3 2 Aであり、R³³が3 3 Aである化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。

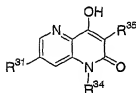
本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。



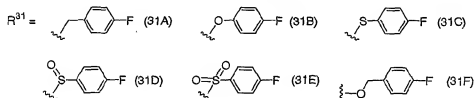
(式中、R³⁶としては、-CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂CH₂CH₂OMe, -CONHNMe₂, -CONHOMe, -CONHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -CONHMe, -CONHrt, -CONHⁱPr, -COEt, -COMe, -COCH₂CH₂CH₂OMe; R³⁷としては、-H, -NHCOMe, -NHCORt, -NHCOⁱPr, -NHCOPh, -

- $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCONMe}_i$, $-\text{NHCO}_i\text{Et}$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CO}_i\text{Et}$, $-\text{NHCO-cycloPr}$,
 $-\text{NHCO-cycloHex}$, $-\text{NMeCOMe}$, $-\text{NHSO}_i\text{Me}$, $-\text{NHSO}_i\text{Et}$, $-\text{NHSO}_i\text{Pr}$, $-\text{NHSO}_i\text{CH}_2\text{CF}_3$, -
 $\text{NHSO}_i\text{Ph-4F}$, $-\text{NHSO}_i\text{Bn}$, $-\text{NHSO}_i\text{NH}_i$, $-\text{NHSO}_i\text{NHMe}$, $-\text{NHSO}_i\text{NMe}_i$, $-\text{NHSO}_i\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, -
 NMeSO_iMe , $-\text{morpholine}$, $-\text{NH}i\text{Bu}$, $-\text{piperidine-4-OH}$, $-\text{NHBu}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, -
 OCH_2COOH , $-\text{OSO}_i\text{Me}$, $-\text{OSO}_i\text{NH}_i$, $-\text{SMe}$, $-\text{SO}_i\text{Me}$, $-\text{SO}_i\text{NH}_i$, $-\text{SO}_2\text{NMe}_i$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, $-\text{C}\equiv$
 CCH_2OMe , $-\text{C}\equiv\text{CCO}_i\text{H}$, $-\text{C}\equiv\text{CCO}_i\text{Me}$, $-\text{C}\equiv\text{CCONH}_i$, $-\text{C}\equiv\text{CnPr}$, $-\text{C}\equiv\text{CPh}$, $-\text{C}_i\text{H}_i\text{-4-F}$, -
 $\text{C}_i\text{H}_i\text{-4-COOH}$, $-\text{CO}_i\text{H}$, $-\text{CO}_i\text{Me}$, $-\text{CONH}_i$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CONHiPr}$, $-\text{CO-morpholinyl}$,
 $-\text{COMe}$, $-\text{CF}_3$)

- 10 本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。



上記化合物の R^{31} 、 R^{34} 及び R^{35} の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。



$\text{R}^{34} = \text{Me}$ (34A), Et (34B), Pr (34C), COMe (34D), SO_2Me (34E)

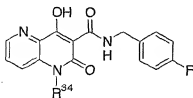
$\text{R}^{35} = \text{COOMe}$ (35A), COOEt (35B), $\text{COO}i\text{Pr}$ (35C), COEt (35D), $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ (35E),
 CONHMe (35F), CONHEt (35G), $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ (35H)

- 15 置換基の好ましい組合せ ($\text{R}^{31}, \text{R}^{34}, \text{R}^{35}$) として表わす) としては、以下の組合せが挙げられる。

- (31A, 34A, 35A), (31A, 34A, 35B), (31A, 34A, 35C), (31A, 34A, 35D), (31A, 34A,
 35E), (31A, 34A, 35F), (31A, 34A, 35G), (31A, 34A, 35H), (31A, 34B, 35A), (31A,
 34B, 35B), (31A, 34B, 35C), (31A, 34B, 35D), (31A, 34B, 35E), (31A, 34B, 35F),
 (31A, 34B, 35G), (31A, 34B, 35H), (31A, 34C, 35A), (31A, 34C, 35B), (31A, 34C,

35C), (31A, 34C, 35D), (31A, 34C, 35E), (31A, 34C, 35F), (31A, 34C, 35G), (31A, 34C, 35H), (31A, 34D, 35A), (31A, 34D, 35B), (31A, 34D, 35C), (31A, 34D, 35D), (31A, 34D, 35E), (31A, 34D, 35F), (31A, 34D, 35G), (31A, 34D, 35H), (31A, 34E, 35A), (31A, 34E, 35B), (31A, 34E, 35C), (31A, 34E, 35D), (31A, 34E, 35E), (31A, 34E, 35F), (31A, 34E, 35G), (31A, 34E, 35H), (31B, 34A, 35A), (31B, 34A, 35B), (31B, 34A, 35C), (31B, 34A, 35D), (31B, 34A, 35E), (31B, 34A, 35F), (31B, 34A, 35G), (31B, 34A, 35H), (31B, 34B, 35A), (31B, 34B, 35B), (31B, 34B, 35C), (31B, 34B, 35D), (31B, 34B, 35E), (31B, 34B, 35F), (31B, 34B, 35G), (31B, 34B, 35H), (31B, 34C, 35A), (31B, 34C, 35B), (31B, 34C, 35C), (31B, 34C, 35D), (31B, 34C, 35E), (31B, 34C, 35F), (31B, 34C, 35G), (31B, 34C, 35H), (31B, 34D, 35A), (31B, 34D, 35B), (31B, 34D, 35C), (31B, 34D, 35D), (31B, 34D, 35E), (31B, 34D, 35F), (31B, 34D, 35G), (31B, 34D, 35H), (31B, 34E, 35A), (31B, 34E, 35B), (31B, 34E, 35C), (31B, 34E, 35D), (31B, 34E, 35E), (31B, 34E, 35F), (31B, 34E, 35G), (31B, 34E, 35H), (31C, 34A, 35A), (31C, 34A, 35B), (31C, 34A, 35C), (31C, 34A, 35D), (31C, 34A, 35E), (31C, 34A, 35F), (31C, 34A, 35G), (31C, 34A, 35H), (31C, 34B, 35A), (31C, 34B, 35B), (31C, 34B, 35C), (31C, 34B, 35D), (31C, 34B, 35E), (31C, 34B, 35F), (31C, 34B, 35G), (31C, 34B, 35H), (31C, 34C, 35A), (31C, 34C, 35B), (31C, 34C, 35C), (31C, 34C, 35D), (31C, 34C, 35E), (31C, 34C, 35F), (31C, 34C, 35G), (31C, 34C, 35H), (31C, 34D, 35A), (31C, 34D, 35B), (31C, 34D, 35C), (31C, 34D, 35D), (31C, 34D, 35E), (31C, 34D, 35F), (31C, 34D, 35G), (31C, 34D, 35H), (31C, 34E, 35A), (31C, 34E, 35B), (31C, 34E, 35C), (31C, 34E, 35D), (31C, 34E, 35E), (31C, 34E, 35F), (31C, 34E, 35G), (31C, 34E, 35H), (31D, 34A, 35A), (31D, 34A, 35B), (31D, 34A, 35C), (31D, 34A, 35D), (31D, 34A, 35E), (31D, 34A, 35F), (31D, 34A, 35G), (31D, 34A, 35H), (31D, 34B, 35A), (31D, 34B, 35B), (31D, 34B, 35C), (31D, 34B, 35D), (31D, 34B, 35E), (31D, 34B, 35F), (31D, 34B, 35G), (31D, 34B, 35H), (31D, 34C, 35A), (31D, 34C, 35B), (31D, 34C, 35C), (31D, 34C, 35D), (31D, 34C, 35E), (31D, 34C, 35F), (31D, 34C, 35G), (31D, 34C, 35H), (31D, 34D, 35A), (31D, 34D, 35B), (31D, 34D, 35C), (31D, 34D, 35D), (31D, 34D, 35E), (31D, 34D, 35F), (31D, 34D, 35G), (31D, 34D, 35H), (31D, 34E, 35A), (31D, 34E, 35B),

- (31D, 34E, 35C), (31D, 34E, 35D), (31D, 34E, 35E), (31D, 34E, 35F), (31D, 34E, 35G), (31D, 34E, 35H), (31E, 34A, 35A), (31E, 34A, 35B), (31E, 34A, 35C), (31E, 34A, 35D), (31E, 34A, 35E), (31E, 34A, 35F), (31E, 34A, 35G), (31E, 34A, 35H), (31E, 34B, 35A), (31E, 34B, 35B), (31E, 34B, 35C), (31E, 34B, 35D), (31E, 34B, 35E), (31E, 34B, 35F), (31E, 34B, 35G), (31E, 34B, 35H), (31E, 34C, 35A), (31E, 34C, 35B), (31E, 34C, 35C), (31E, 34C, 35D), (31E, 34C, 35E), (31E, 34C, 35F), (31E, 34C, 35G), (31E, 34C, 35H), (31E, 34D, 35A), (31E, 34D, 35B), (31E, 34D, 35C), (31E, 34D, 35D), (31E, 34D, 35E), (31E, 34D, 35F), (31E, 34D, 35G), (31E, 34D, 35H), (31E, 34E, 35A), (31E, 34E, 35B), (31E, 34E, 35C), (31E, 34E, 35D), (31E, 34E, 35E), (31E, 34E, 35F), (31E, 34E, 35G), (31E, 34E, 35H), (31F, 34A, 35A), (31F, 34A, 35B), (31F, 34A, 35C), (31F, 34A, 35D), (31F, 34A, 35E), (31F, 34A, 35F), (31F, 34A, 35G), (31F, 34A, 35H), (31F, 34B, 35A), (31F, 34B, 35B), (31F, 34B, 35C), (31F, 34B, 35D), (31F, 34B, 35E), (31F, 34B, 35F), (31F, 34B, 35G), (31F, 34B, 35H), (31F, 34C, 35A), (31F, 34C, 35B), (31F, 34C, 35C), (31F, 34C, 35D), (31F, 34C, 35E), (31F, 34C, 35F), (31F, 34C, 35G), (31F, 34C, 35H), (31F, 34D, 35A), (31F, 34D, 35B), (31F, 34D, 35C), (31F, 34D, 35D), (31F, 34D, 35E), (31F, 34D, 35F), (31F, 34D, 35G), (31F, 34D, 35H), (31F, 34E, 35A), (31F, 34E, 35B), (31F, 34E, 35C), (31F, 34E, 35D), (31F, 34E, 35E), (31F, 34E, 35F), (31F, 34E, 35G), (31F, 34E, 35H)
- 20 なお、(R³¹, R³⁴, R³⁵)=(31A, 34A, 35A)は、R³¹が3 1 Aであり、R³⁴が3 4 Aであり、R³⁵が3 5 Aである化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。

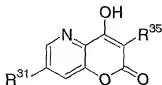


上記化合物のR³⁴の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

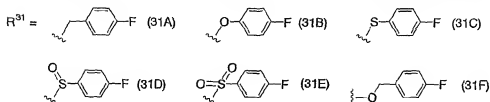
R³⁴ = Me (34A), Et (34B), Pr (34C), COMe (34D), SO₂Me (34E)

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に

合成することができる。



上記化合物の R^{31} 及び R^{35} の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。



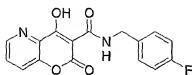
R^{35} = COOMe (35A), COOEt (35B), COOiPr (35C), COEt (35D), COCH₂CH₂CH₂OMe (35E),
CONHMe (35F), CONHEt (35G), CONHCH₂CH₂OMe (35H)

置換基の好ましい組み合わせ (R^{31} , R^{35}) として表わす) としては、以下の組み合わせが挙げられる。

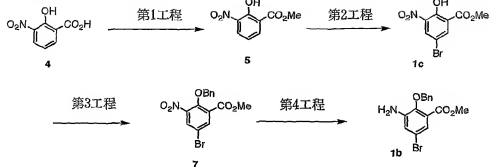
(31A, 35A), (31A, 35B), (31A, 35C), (31A, 35D), (31A, 35E), (31A, 35F), (31A, 35G),
10 (31A, 35H), (31B, 35A), (31B, 35B), (31B, 35C), (31B, 35D), (31B, 35E), (31B, 35F),
(31B, 35G), (31B, 35H), (31C, 35A), (31C, 35B), (31C, 35C), (31C, 35D), (31C, 35E),
(31C, 35F), (31C, 35G), (31C, 35H), (31D, 35A), (31D, 35B), (31D, 35C), (31D, 35D),
(31D, 35E), (31D, 35F), (31D, 35G), (31D, 35H), (31E, 35A), (31E, 35B), (31E, 35C),
(31E, 35D), (31E, 35E), (31E, 35F), (31E, 35G), (31E, 35H), (31F, 35A), (31F, 35B),
15 (31F, 35C), (31F, 35D), (31F, 35E), (31F, 35F), (31F, 35G), (31F, 35H)

なお、(R^{31}, R^{35})=(31A, 35A)は、 R^{31} が31Aであり、 R^{35} が35Aである化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に
20 合成することができる。



参考例 B-1



5 (Me = メチル, Bn = ベンジル)

第 1 工程

化合物 4 (3-ニトロサリチル酸, 38.2 g, 209 mmol) のアセトン (400 ml) 懸濁液に炭酸水素カリウム (22.9 g) と硫酸ジメチル (21.7 ml) を加え 21 時間加熱還流した。反応液をセライトでろ過した後、ろ過液を減圧濃縮した。残渣に希塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣にメタノール (200 ml) を加え 10 分間加熱還流した後、氷水で冷却した。析出した結晶を濾取して化合物 5 を (36.3 g, 88.4%) 得た。

融点 : 129 – 130 °C

15 NMR (CDCl₃) δ : 4.02 (3H, s), 7.01 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.15 (2H, dt, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz), 12.00 (1H, s).

第 2 工程

窒素気流下、化合物 5 (22.3 g, 113 mmol) の DMF (200 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (20.1 g) を氷冷下加えた。同温にて 30 分間攪拌した後、水を加えて析出した結晶を濾取した。得た結晶を水、メタノールで洗浄した後乾燥して化合物 1c を (28.0 g, 89.7%) 得た。

融点 : 146 – 147 °C

NMR (CDCl₃) δ : 4.03 (3H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 2.4 Hz), 11.90 (1H, s).

5 第3工程

窒素気流下、化合物 1c (10.3 g, 37.3 mmol)の DMF (200 ml)溶液に炭酸カリウム (7.74 g)と臭化ベンジル (5.3 ml)を加え室温下撹拌した。反応開始から 1.5 時間後、3 時間後にそれぞれ炭酸カリウム (2.58 g)と臭化ベンジル (2.2 ml)を共に追加し、終夜撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8:1 – 6:1)で精製し、化合物 7 を (11.9 g, 87.1%) 結晶として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.90(3H, s), 5.16(2H, s), 7.35-7.41(3H, m), 7.43-7.49(2H, m), 8.05(1H, d, J=2.4Hz), 8.17(1H, d, J=2.4Hz)。

15

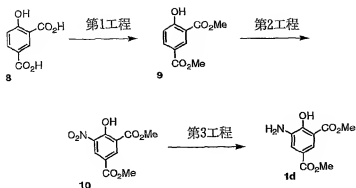
第4工程

窒素気流下、化合物 7 (10.3 g, 28.1 mmol)、鉄粉 (9.43 g)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)及びトルエン (50 ml)の混合物を 90°Cで 5 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出物を濾別した。濾過液に水を加え酢酸エチルで抽出した。

20 抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、化合物 1b の粗結晶を (9.58 g, 等量的)得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.88(3H, s), 4.96(2H, s), 7.03(1H, d, J=2.6Hz), 7.33(1H, d, J=2.6Hz), 7.35-7.43(3H, m), 7.45-7.50(2H, m)。

25 参考例 B-2



第 1 工程

- 化合物 8 (4-ヒドロキシイソフタル酸, 6.71 g, 36.8 mmol) のアセトン(140 ml)懸濁液に炭酸水素カリウム(8.10 g)と硫酸ジメチル(7.0 ml)を加え 21 時間加熱還流した。
- 反応液をセライトでろ過した後、ろ過液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をメタノール(50 ml)から結晶化して化合物 9 を(6.44 g, 83.2%) 得た。
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.91 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.19 (1H, s)。

第 2 工程

- 化合物 9 (3.57 g, 17.0 mmol) を水-メタノール浴で冷却した濃硫酸(10 ml)に溶解し、5℃以下を保ちながら発煙硝酸 (0.85 ml)-濃硫酸 (1.5 ml) の混合物を滴下した。滴下終了後、氷水浴に変更し 35 分間攪拌した。反応液を激しく撹拌した氷(50 g)-水(50 g)中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を酢酸エチル(10 ml)-メタノール(30 ml)から結晶化して化合物 10 を(3.20 g, 73.8%) 得た。
- 融点: 103.5 - 104.5 °C
- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 4.07 (3H, s), 8.80 (2H, s), 12.45 (1H, s)。

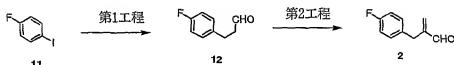
第 3 工程

化合物 10 (1.42 g, 5.56 mmol) を 1,4-ジオキサン(15 ml)-エタノール(10 ml)混合

溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素 (140 mg) 及び水 (5 ml) を加えて、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。触媒を濾別し、減圧濃縮して化合物 1d の粗結晶を (1.18 g, 94%) 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.88(3H, s), 3.97(3H, s), 7.53(1H, d, J=2.0Hz), 8.00(1H, d, J=2.0Hz), 11.34(1H, s).

参考例 B-3



10 第 1 工程

窒素気流下、化合物 11 (4-フルオロベンズアルデヒド, 250 g, 1.13 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (256 g)、炭酸水素ナトリウム (236 g)、アリルアルコール (115 ml) 及び DMF (250 ml) の混合物に酢酸パラジウム (2.5 g) を加えて 45-50°C で 5 時間攪拌した。室温に戻した反応混合物に水 (1 l) 及びエーテル (800 ml) を加え、セライトろ過した。ろ液をエーテルで抽出し、抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して化合物 12 の粗生成物を (170 g) 得た。このものは精製することなく、すぐに次の反応に用いた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.73-2.79 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.12 - 7.17 (2H, m), 9.81 (1H, t, J = 1.2 Hz).

20

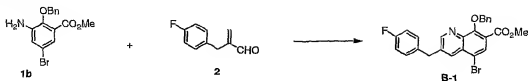
第 2 工程

窒素気流下、化合物 12 の粗生成物 (170 g)、ジエチルアミン塩酸塩 (123 g)、37% ホルマリン (103 ml) の混合物を 110 °C で 2 時間攪拌した。室温に戻した反応混合物に水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を減圧蒸留して化合物 2 を (136.5 g, 73.7%, 2 工程通算) 油状物質として得た。このものはこれ以上精製することなく、すぐに次の反応に用いた。

沸点: 93 – 97 °C (3 mmHg)

NMR (CDCl₃) δ: 3.54 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 0.6 Hz), 6.11 (1H, t, J = 1.4 Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 9.59 (1H, s).

5 実施例 B-1



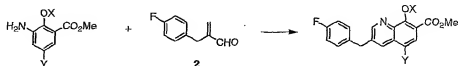
B-1 8-ベンジルオキシ-5-ブromo-3-(4-フルオロベンジル)キノリン-7-カルボン酸メチルエステル

- 10 上記参考例 B-3 で得た化合物 2 (2.45 g, 15 mmol)の酢酸(20 ml)溶液を、上記参考例 B-1 で得た化合物 1b (3.36 g, 10 mmol)の酢酸(30 ml)溶液に 100°Cにおいて 90 分間かけて滴下した。同温にて 17 時間攪拌した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トル
- 15 エン: 酢酸エチル=0:1 – 1:50)で精製し、化合物 B-1 (2.83 g, 59%, 化合物 1b から)を結晶として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 3.88(3H, s), 4.21(2H, s), 5.48(2H, s), 6.98-7.07(2H, m), 7.18-7.25(2H, m), 7.31-7.40(3H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.14(1H, s), 8.26(1H, d, J=2.1Hz), 8.87(1H, d, J=2.1Hz).

20

実施例 B-2, 3, 4



実施例 B-2 3: X = Me, Y = H
 実施例 B-3 1c: X = H, Y = Br
 実施例 B-4 1d: X = H, Y = CO₂Me

B-2: X = Me, Y = H
 B-3: X = H, Y = Br
 B-4: X = H, Y = CO₂Me

実施例 B-2

B-2 3-(4-フルオロベンジル)-8-メトキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 上記参考例 1、第 2 工程で得た化合物 3 (180 mg, 1.0 mmol) 及び上記参考例 B-3 で
5 得た化合物 2 (196 mg, 1.2 mmol) の酢酸 (2 ml) 溶液を、100℃で 30 分攪拌した。反応
液に 3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (338 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌
した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液、飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残
10 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル=0:1 - 1:8)で精
製し、化合物 B-2 (143 mg, 44%, 化合物 3 から) を結晶として得た。このものは、前
記参考例 1、第 6 工程で得られた化合物 8 と同一物質である。

NMR (CDCl₃) δ : 3.99(3H, s), 4.16(2H, s), 4.24(3H, s), 6.98-7.07(2H, m),
7.15-7.23(2H, m), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.82-7.88(2H, m), 8.87(1H, d, J=2.1Hz).

15 実施例 B-3

B-3 5-プロモ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル

- 上記参考例 B-3 で得た化合物 2 (196 mg, 1.2 mmol) の酢酸 (10 ml) 溶液を、上記参
考例 B-1 で得た化合物 1c (1.23 g, 5.0 mmol) の酢酸 (10 ml) 溶液に 100℃において 45
20 分間かけて滴下した。100℃で更に 8 時間攪拌した後、反応液に水を加え、析出した結
晶を濾取した。得た結晶をイソプロピルエーテルで洗浄した後乾燥して化合物 B-3 を
(830 mg, 43%) 得た。

このものは、前記実施例 10 で得られた化合物 I-21 と同一物質である。

25 実施例 B-4

B-4 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシキノリン-5,7-ジカルボン酸 ジメチルエステル

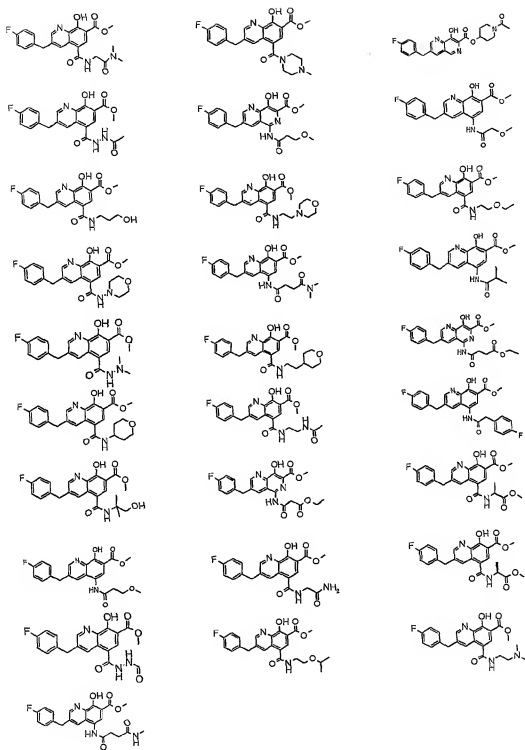
上記参考例 B-3 で得た化合物 2 (246 mg, 1.5 mmol)、及び上記参考例 B-2 で得た化合
物 1d (225 mg, 1.0 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に濃塩酸 (0.016 ml) を加え、

70℃で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を酢酸エチルから結晶化し、化合物 B-4 (32 mg, 9%, 化合物 1d から) を結晶として得た。

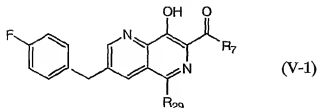
5

実施例 C-1

前記実施例に準じて以下の化合物を合成した。



前記実施例に準じて以下に示す範囲内の化合物を合成した。



R⁷ =

- 5 OMe, NHCH₂CH₂OMe, NH₂, NHOMe, NH*i*Pr, NHNMe₂, NHMe, NMe₂, NHNHMe, NHEt, Me, CH₂CH₂CH₂OMe, OCHMeCH₂OMe, -O-(4-テトラヒドロピラン), -O-ベンジル-4F, -O-4-ピペリジル-N-アセチル, -O-4-ピペリジル-N-メタンスルホンル,

R²⁹ =

- 10 置換されていてもよいアミノ(例: -NHSO₂Me, -NHCOMe, -NHSO₂NMe₂, -NHSO₂*i*Pr, -NHSO₂-Ph-4F, -NHSO₂Et, -NHSO₂Bn, -NHSO₂CH₂CF₃, -NHSO₂CH₂CO₂Me, -NHSO₂CHCH₂*i*Pr, -NHSO₂CHCH₂Ph, -NHSO₂CH₂CH₂Ph, -NHCOCH₂CH₂OMe, -NHCOPh, -NHCOEt, -NHCO-*c*-Pr, -NHCO-*c*-hex, -NHCOCH₂CO₂Et, -NHCO-2-チエニル, -NHCO-5-イソキサゾリル,
- 15 -NHCONMe₂, -NHCO₂Et, -NHCOCO₂Et, -NHCOCH₃OMe, -NHCOCH₂CH₂CO₂Me, N-サクシイミド, -NHCOCONMe₂, -NHCOCONH₂, -NHCO₂Me, -NHCO-2-ピリジン, -NHCO-2-フラン, -NHCO-3-トリアゾール-1-Me, -NHCO₂*i*Pr, -NHCO₂CH₂CH₂OMe),

- 置換されていてもよいアルキニル(例: -C≡CCH₂OMe, -C≡CPh, -C≡C-*n*-Pr, -C≡CCO₂Me, -C≡CCH₂NHAc, -C≡CCH₂NHSO₂Me, -C≡C-シクロペンチル-(1-OH), -C≡CCH₂OH)
- 20

- 置換されていてもよいカルバモイル(例: -CONH*i*Pr, -CONHCH₂CH₂OMe, -CONH-N-モルホルル, -CONHNHAc, -CO-(4-Me-ピペラジン), -CONH-(2-チアゾール), -CONHCH₂CONMe₂, -CONH(CH₂)₅OCOCF₃, -CONEt₂, -CO-モルホルル,
- 25 CONHSO₂Me, -CONMeSO₂Me, -CONHSO₂Ph)

、-CF₃, -COMe, -SMe, -SO₂Me, -OMe, -OCH₂CO₂Me,

-OCH₂CH₂OMe、-CH₂CH=CH₂、-CN、4-ピペリジル、-NH₂、

水素、-NHSO₂Me

このうち特に以下の化合物は、強いインテグラーゼ阻害活性を示した。

- 5 (R⁷, R²⁹) = (OMe, -NHCOMe)、(OMe, -C≡CCH₂OH)、(OMe, -NHSO₂NMe₂)、
 (OMe, -NHCOCH₂CH₂OMe)、(OMe, -NHCOPh)、(OMe, -NHCOCH₂CO₂Et)、
 (OMe, -NHCO-2-チエニル)、(OMe, -NHSO₂Et)、(OMe, -NHCOCH₂OMe)、
 (OMe, -NHCOCH₂CH₂CO₂Me)、(OMe, NHCOCONMe₂)、(OMe, -NHCOCONH₂)、
 (OMe, -C≡CCH₂OMe)、(OMe, -C≡CCH₂NHAc)、(OMe, -C≡CCH₂NHSO₂Me)、
 10 (OMe, -C≡C-シクロペンチル-(1-OH))、(NHCH₂CH₂OMe, -C≡CCH₂OH)、(OMe,
 -CH₂CH=CH₂)、(OMe, N-モルホリル)、(NHNMe₂, H)、(NH₂, -C≡CCH₂OH)、
 (NH₂, H)、(OCHMeCH₂OMe, H),
 (-O-(4-テトラヒドロピラン), H), (-O-4-ピペリジル-N-アセチル, H), (-O-4-ピペリジル-
 N-メタンスルホニル, H)

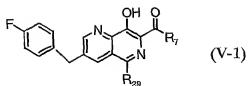
15

実施例 C-3

前記実施例に準じて以下に示す範囲内の化合物を合成する。

20

25



R29

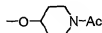
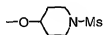
H
 NHCOMe
 NHCOPh
 NHCO-2-thienyl
 NHCOCH2OMe
 NHCOCH2CH2OMe
 NHCOC2Et
 NHCOCH2CO2Et
 NHCOCH2CH2CO2Et
 NHCOCONMe2
 NHCOCONH2

$C \equiv CH_2OH$
 $C \equiv CH_2OMe$
 $C \equiv CH_2NHCOMe$
 $C \equiv CH_2NHOSO_2Me$



morpholine
 $CH_2CH=CH_2$
 $NMe_3CH_2CH_2OMe$

R7

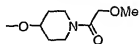


NHMe2

NHCH2CH2OMe

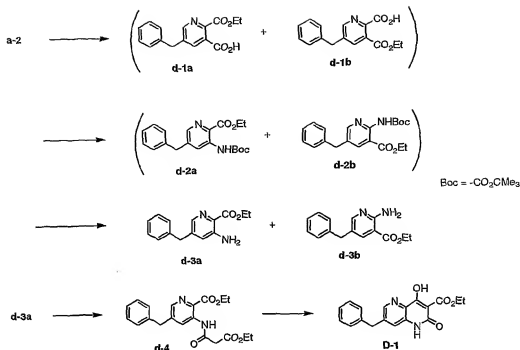
NH2

OCH2CH2OMe



1,5-ナフトリジン骨格を持つ化合物として、以下の化合物を合成した。

実施例 D-1



D-1. 7-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキシ-1,2-ジヒドロ-[1,5]ナフチリジン-8-カルボン酸エチル

- 5 1) 上記化合物 a-2 (2.57g, 10 mmol) に無水酢酸 (25 ml) を加え、窒素気流下 120°C で 8 時間撹拌した。減圧濃縮した反応液残渣をトルエンに溶解し、再び減圧濃縮した後エタノール (30 ml) を加た。反応液を終夜加熱還流行った後、減圧濃縮して d-1a と d-1b の混合物を (2.92 g) 得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。
- 10 2) 上記 d-1a と d-1b の混合物 (2.92 g)、ジフェニルリン酸アジド (2.37 ml)、トリエチルアミン (4.17 ml) に *t*-ブチルアルコール (30 ml) を加えて 8 時間加熱還流した。減圧濃縮した残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して化合物 d-2a と d-2b の混合物 (1.93 g) を収率 54%
- 15 で得た。

3) 上記 d-2a と d-2b の混合物 (1.93 g) の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温下 4 時間撹拌した。減圧濃縮した残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して化合物 d-3a (684 mg) と d-3b (271 mg) それぞれ結晶として得た。

d-3a: NMR (CDCl₃) δ : 1.44(3H, t, J=7.1Hz), 3.92(2H, s), 4.44(2H, q, J=7.2Hz),

5 5.67(2H, brs), 6.75(1H, m), 7.15-7.30(5H, m), 7.98(1H, d, J=1.8Hz).

4) 上記得た化合物 d-3a (455 mg, 1.78 mmol)、トリエチルアミン (0.50 ml) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、氷冷下、エチルマロニルクロリド (0.35 ml) を加えた。

反応液を氷冷下 1 時間、室温に戻して 2 時間撹拌した後、希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をトルエンに溶解し再び減圧濃縮して化合物 d-4 の粗生成物を (0.75 g) 得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

5) 60%水素化ナトリウム (212 mg) をエタノール (5 ml) に溶解した反応液に、上記化合物 d-4 の粗生成物 (0.75 g) の THF (5 ml) 溶液を氷冷下加えた。室温に戻して終夜撹拌した反応液に 2 規定塩酸を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した結晶性残渣をクロロホルム-エタノールから再結晶して化合物 D-1 (375 mg) を収率 53% で得た。

融点: 269-272°C

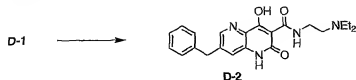
元素分析: C₁₈H₁₆N₂O₄ として

20 計算値 (%): C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64.

分析値 (%): C, 66.50; H, 4.85; N, 8.49

NMR (CDCl₃) δ : 1.47(3H, t, J=7.1Hz), 4.09(2H, s), 4.52(2H, q, J=7.2Hz), 7.18-7.34 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=1.5Hz), 8.50(1H, d, J=1.8Hz), 11.53(1H, brs).

25 実施例 D-2



D-2. 7-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン

酸 (2-ジエチルアミノエチル)アミド

上記化合物 D-1 (97 mg, 0.30 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に N,N-ジエチルエチレンジアミン (0.056 ml) を加え 1 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、析出晶を濾取した。濾取した結晶をエタノールで洗浄して化合物 D-2 (91 mg) を収率 77%

5 で得た。

融点 : 276-278°C

元素分析 : $C_{22}H_{26}N_4O_3$ として

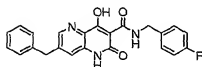
計算値 (%) : C, 66.99; H, 6.64; N, 14.20.

分析値 (%) : C, 66.93; H, 6.59; N, 14.17

10 NMR (DMSO- d_6) δ : 0.98(6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.48-2.60(4H, m), 4.12(2H, s), 7.22-7.36 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.52(1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.34(1H, brs), 11.78(1H, brs).

実施例 D-3

15 7-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-[1,5]ナフチリジン-8-カルボン酸 (4-フルオロベンジル)アミド



D-3

実施例 D-2 の方法に準じて、化合物 D-3 を合成した。

20 融点 : >300°C

元素分析 : $C_{20}H_{18}FN_2O_3$ として

計算値 (%) : C, 68.48; H, 4.50; N, 10.42; F, 4.71.

分析値 (%) : C, 68.52; H, 4.50; N, 10.45; F, 4.49.

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.10(2H, s), 4.55(2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.13-7.41 (9H, m), 7.47 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.50(1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.59(1H, brt, $J=5.4$ Hz), 11.85(1H, brs).

試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) DNA 溶液の調製

- アマシヤムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTE バッファー液
 5 (組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質 DNA 溶液 (2pmol/ μ l) およびターゲット DNA 溶液 (5pmol/ μ l) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

(基質 DNA 配列)

- 10 5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'
 3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ターゲット DNA 配列)

- 5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'
 3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

- 15 (2) 阻害率 (IC₅₀ 値) の測定

- Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1M 炭酸バッファー液 (組成: 90mM Na₂CO₃, 10mM NaHCO₃) に溶かし、濃度を 40 μ g/ml にした。この溶液、各 50 μ l をイムノプレート (NUNC 社製) のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.48mM
 20 Na₂HPO₄, 0.14mM KH₂PO₄) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 μ l を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで 2 回洗浄後、基質 DNA 溶液 (2pmol/ μ l) 50 μ l を加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

- 次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150mM MOPS (pH 7.2),
 25 75mM MnCl₂, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μ g/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 μ l、ターゲット DNA (5pmol/ μ l) 1 μ l および蒸留水 32 μ l から調製した反応溶液 45 μ l を加えた。さらに各ウエルに被検化合物の DMSO 溶液 6 μ l を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6 μ l を加える。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 μ l を加え、良く混合した。ネガティ

ブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9 μ l を加えた。

- 各プレートに 30 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファー
 5 で 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジ Fab フラグメント: ペーリンガー社製) を 100 μ l 加え、30 $^{\circ}$ C で 1 時間結合させた後、0.05 % Tween20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー (組成: 10mM
 10 パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社製), 5mM MgCl₂, 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を 150 μ l 加えて 30 $^{\circ}$ C で 2 時間反応させ、1 N NaOH 溶液 50 μ l を加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs.; 化合物のウエルの吸光度

- 15 NC abs.; NC の吸光度

PC abs.; PC の吸光度

次に IC₅₀ 値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

- すなわち阻害率 50 % をはさむ 2 点の濃度において、x μ g/ml の濃度で阻害率 X %、
 y μ g/ml の濃度で阻害率 Y % をそれぞれ示す時、IC₅₀ (μ g/ml) = $x - \{(X - 50)(x - y) / (X - Y)\}$
 20 となる。

阻害率 50 % に相当する化合物濃度 (IC₅₀) を以下の表に示す。表中の化合物 N
 o. は実施例の化合物 N o. を示す。

(表 1)

化合物	MIA, IC50 (ug/ml)	化合物	MIA, IC50 (ug/ml)
I-1	0.11	A-2	0.13
I-2	0.12	A-9	0.09
I-3	0.14	A-10	0.14
I-4	0.12	A-15	0.29
I-5	0.20	A-18	0.24
I-6	0.17	A-19	0.12
I-7	0.24	A-22	0.19
I-8	0.13	A-26	0.15
I-9	0.28	A-34	0.29
I-10	0.48	A-42	0.23
I-12	0.50	A-50	0.11
I-13	0.37	A-54	0.57
I-14	0.44	A-66	0.29
I-15	0.66	A-79	0.13
I-16	0.16	A-82	0.11
I-19	0.43	A-98	0.19
I-26	0.37	A-115	0.18
I-48	0.35		
I-54	0.38		
I-58	0.16		
I-64	0.43		
I-117	0.071		
I-134	0.14		
I-182	0.19		
I-183	0.14		

上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様、あるいはそれ以上のインテグラゼ阻害活性を示した。

- 5 また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラゼ阻害剤である。

製剤例

- 以下に示す製剤例 1～8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。
- 10

(製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

		用量
		(mg/カプセル)
5	活性成分	250
	デンプン (乾燥)	200
	ステアリン酸マグネシウム	10
	合計	460mg

(製剤例 2)

10 錠剤は下記の成分を用いて製造する：

		用量
		(mg/錠剤)
	活性成分	250
	セルロース (微結晶)	400
15	二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
	ステアリン酸	5
	合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665mg の錠剤にする。

(製剤例 3)

20 以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

		重量
	活性成分	0.25
	エタノール	25.75
	プロベラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
25	合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロベラント 22 の一部に加え、
30℃ に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、
残りのプロベラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例 4)

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

	活性成分	60 mg
	デンプン	45 mg
	微結晶性セルロース	35 mg
5	ポリビニルピロリドン（水中10%溶液）	4 mg
	ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	滑石	1 mg
	合計	150 mg

- 10 活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150 mgの錠剤を得る。

（製剤例5）

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

	活性成分	80 mg
20	デンプン	59 mg
	微結晶性セルロース	59 mg
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	合計	200 mg

- 25 活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200 mgずつ充填する。

（製剤例6）

活性成分 225 mg を含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225 mg
------	--------

飽和脂肪酸グリセリド	2000mg
合計	2225mg

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ

- 5 2g の型に入れて冷却する。

(製剤例 7)

活性成分 50mg を含む懸濁剤は次のように製造する：

	活性成分	50mg
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
10	シロップ	1.25ml
	安息香酸溶液	0.10ml
	香料	q. v.
	色素	q. v.
	精製水を加え合計	5ml

- 15 活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水のの一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例 8)

- 20 静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

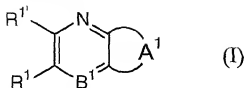
上記成分の溶液は通常、1 分間に 1ml の速度で患者に静脈内投与される。

- 25 (産業上の利用可能性)

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬等として、エイズ等の治療に有効である。また本発明の製法は、インテグラーゼ阻害剤またはその中間体の工業的製法として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



5 [式中、B¹は-C(R²)=または-N=;

R¹およびR²の一方は、式:-Z¹-Z²-Z³-R⁶(式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン; Z²は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、-CH(OH)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂-、-O-、-N(R⁶)-、-N(R⁶)CO-、-CON(R⁶)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-又は-CO-; R⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール; R⁵は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基、他方は水素または置換基群Aから選択される置換基;

R^{1'}は、水素または置換基群Aから選択される置換基;

-A¹-は、-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)=C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)=N-、-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-N(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)-C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-R^A)-O-C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)-O-、-C(-Y)=C(-R^A)-O-、または-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-O-

(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子;

25 Yは-OH、-SH又は-NH₂;

R^Aは、-C(=Z)-R⁷(式中、Zは酸素原子又は硫黄原子; R⁷は置換基群Aから選択される置換基)、-NHOH、-N=NR¹⁰(式中、R¹⁰は水素、アルキル、

アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (式中、 R^{12} はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})(\text{R}^{13})$ (式中、 R^{13} はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式：



5

(式中、C環は置換基群Aから選択される置換基または式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^5$ で示される置換基 (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は前記と同意義) で1~4ヶ所置換されていてもよい含窒素芳香族複素環) で示される基；

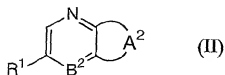
R^3 および R^4 は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基または水素；

- 10 置換基群Aは、ハロゲン、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、アルキルスルホニル、アルキルオキシスルホニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニル、アルキル
- 15 チオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルアルキル、置換されていてもよいスルファモイル、スルホアミノ、スル
- 20 ホ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、ホルホリノ、ホスホノ、ホスフィニコ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテ
- 25 テロサイクルオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されて

いてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールカルボニルアルキル、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ及び置換されていてもよいアリールカルボニルからなる群)。

ただし、(1) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ である場合は、 R^A は置換カルバモイルではなく、(2) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ である場合は、 $R^{1'}$ は水素であり、(3) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$ である場合は、 R^A は置換カルバモイルではない。(1)および(3)の置換カルバモイルにおいては、N原子に、 $-L-A^3$ (Lは単結合、またはそれぞれ置換されていてもよくヘテロ原子が介在していてもよい、アルキレン、アルケニレン、シクロアルキレン、アルキルシクロアルキレン、シクロアルキルアルキレンもしくはアルキル(シクロアルキル)アルキレンまたは $-O(C=O)-$ もしくは $-C(=O)O-$; A^3 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基および $-R^m$ (R^m は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいフェニルである)で示される基が同時に置換しており、または“ $-R^m$ ”と“ $-L-A^3$ ”は隣接するN原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成する。]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

25 2. 一般式 (II) :



[式中、 B^2 は $-C(R^{2'})$ または $-N=$;

R^1 および $R^{2'}$ の一方は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は請求項1と同意義)で示される基、他方は水素;

- 5 $-A^2-$ は、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=N-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-N(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-O-C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-O-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-O-$ 、または $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-O-$

- 10 (式中、 X および Y は請求項1と同意義;

R^B は、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ)、

- 15 $-CON(R^8)(R^9)$ (式中、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル又はアシル)、 $-NHOH$ 、 $-N=NR^{10}$ (式中、 R^{10} は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-NHOSO_2R^{12}$ (式中、 R^{12} はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{13})$ (式中、 R^{13} はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式:



- 20 (式中、 C 環は請求項1と同意義)で示される基;

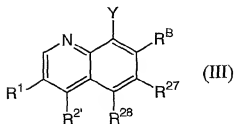
R^{24} および R^{25} の一方は、

- カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_1-9OR^{16}$ (式中、 R^{16} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換さ

- れていてもよいアミノ)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および/または
- 5 は酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO$
- 10 $(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリールまたは置換
- 15 されていてもよいヘテロアリール、
他方は水素又はヘテロサイクル；
ただし、(1) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ である場合は、 R^A は置換カルバモイルではなく、(2) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ である場合は、 R^{13} は水素であり、
- 20 (3) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$ である場合は、 R^A は置換カルバモイルではない。(1)および(3)の置換カルバモイルにおいては、N原子に、 $-L-A^3$ (L は単結合、またはそれぞれ置換されていてもよくヘテロ原子が介在していてもよい、アルキレン、アルケニレン、シクロアルキレン、アルキルシクロアルキレン、シクロアルキルアルキレンもしくはアルキル(シクロアルキル)
- 25 ル)アルキレンまたは $-O(C=O)-$ もしくは $-C(=O)O-$ ； A^3 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基および $-R^m$ (R^m は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいフェニルである)で示される基が同時に置換しており、または“ $-R^m$ ”と“ $-L-A^3$ ”は隣接するN原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成す

る。] で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

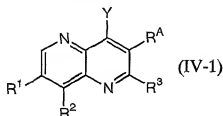
3. 一般式 (III) :



- (式中、Y、R^B、R¹、およびR²⁷は請求項2と同意義；R²⁷およびR²⁸の一方は、カルボキシ、-N(R¹⁴)(R¹⁵)(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶(式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷(式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよいアミノ)、-C(=S)R¹⁷(式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH₂)₀₋₃OR¹⁸(式中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹(式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO₃R²⁰(式中、R²⁰はアルキル又はヒドロキシ)、-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、-PO(OH)₂、-PO(OH)(R²²)(式中、R²²はアルキル)、ハロアルキル、-(CH₂)₁₋₃COR²³(式中、R²³はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、- (CH₂)₀₋₃CN、-R⁴¹-COOR⁴²(R⁴¹はアルケニル、R⁴²は水素また

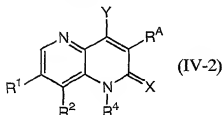
はアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール、他方は水素又はヘテロサイクル)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

4. 一般式 (IV-1) :



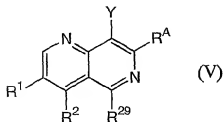
(式中、Y、R^A、R¹、R²、およびR³は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

5. 一般式 (IV-2) :



(式中、X、Y、R^A、R¹、R²、およびR⁴は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

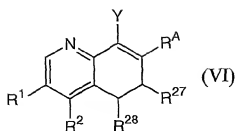
6. 一般式 (V) :



- [式中、Y、R^A、R¹、およびR²は請求項1と同意義；R²⁹は、水素、カルボキシ、
 -N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、
 シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又は
 アリール)、-C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、
 アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、アルコシカルボ
 ニルメチル又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール)、
 -C(=S)R¹⁷ (式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは-SO₂R²¹ (式中、
 R²¹はアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラ
 キル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換され
 10 ていてもよいチオアミノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子
 と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および／または酸素原子を有していてもよく、置
 換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH₂)₀₋₃OR¹⁸ (式
 中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹
 (式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO₃R²⁰ (式中、R²
 15 ⁰はアルキル又はヒドロキシ)、-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換され
 ていてもよいアミノ)、-PO(OH)₂、-PO(OH)(R²²) (式中、R²²は
 アルキル)、ハロアルキル、-(CH₂)₁₋₃COR²³ (式中、R²³はアルキルまたは
 置換されていてもよいアリール)、-(CH₂)₀₋₃CN、-R⁴¹-COOR⁴² (R⁴¹
 41はアルケニル、R⁴²は水素またはアルキル)、-(CH₂)₁₋₃R⁴⁰ (R⁴⁰は置
 20 換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換さ
 れていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール、置換されてい
 てもよいアルキニル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいア
 ルコキシ]で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許
 容される塩又はそれらの溶媒和物。

25

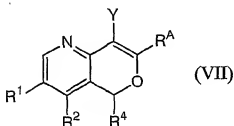
7、一般式(VI)：



(式中、Y、 R^A 、 R^1 、および R^2 は請求項1と同意義； R^{27} および R^{28} は請求項3と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

5

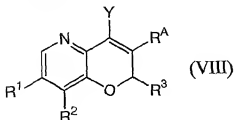
8. 一般式(VII)：



(式中、Y、 R^A 、 R^1 、 R^2 、および R^4 は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

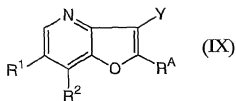
9. 一般式(VIII)：



(式中、Y、 R^A 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

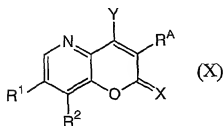
15

10. 一般式(IX)：



(式中、Y、R^A、R¹、およびR²は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

5 11. 一般式(X) :

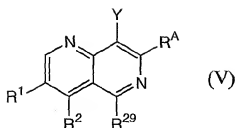


(式中、X、Y、R^A、R¹、およびR²は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- 10 12. R³またはR⁴が、カルボキシ又は-N(R¹⁴)(R¹⁵)(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)である請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- 15

13. R³またはR⁴が、-N(R¹⁴)(R¹⁵)(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)である請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- 20

14. 式：



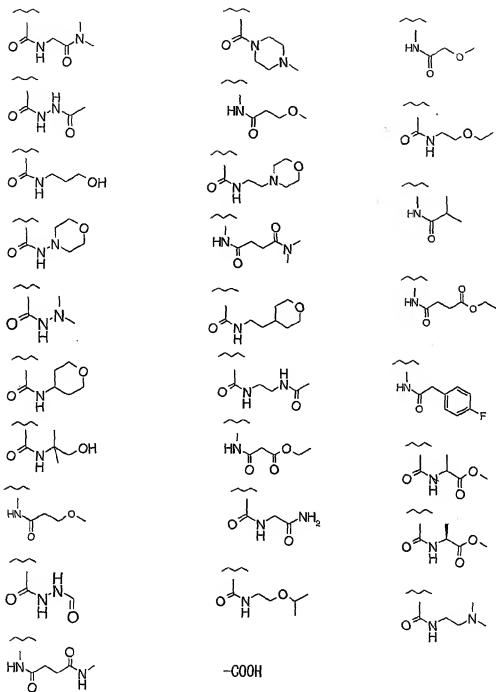
- (式中、 R^1 は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は請求項1と同意義)で示される基； R^2 は水素； R^{29} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアルケニル；置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、アシルまたは置換されていてもよいアルキル； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ (式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキルまたは、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ； Y はヒドロキシ)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

15. R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル； R^2 は水素； R^{29} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル；置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ (式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、 NR^8R^9 (R^8 および R^9 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシまたは置換されていてもよいアミノ)、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ)； Y はヒドロキシである請求項14記載の化合物、そのプロドラッグ、そ

これらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

16. R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル； R^2 は水素； $R^{2'}$ は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル；置換されていてもよいアルキニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ （式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、 NR^8R^9 （ R^8 は水素、 R^9 は、水素、アルコキシで置換されていてもよいアルキルまたはアルキルで置換されていてもよいアミノ）、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ）； Y はヒドロキシである請求項
- 10 14記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

17. R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル； R^2 は水素； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ （式中、 R^7 はヒドロキシ、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHN(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、置換されていてもよいヒペリジルオキシ、または置換されていてもよいテトラヒドロピラニルオキシ）； Y はヒドロキシ； $R^{2'}$ は以下に示されるいずれかの基：
- 15



または以下に示す置換されていてもよいアミノ (: -NHSO₂Me、-NHCOMe、-NHSO₂NMe₂、-NHSO₂iPr、-NHSO₂-Ph-4F、-NHSO₂Et、-NHSO₂Bn、-NHSO₂CH₂CF₃、
 5 -NHSO₂CH₂CO₂Me、-NHSO₂CHCH₂ iPr、-NHSO₂CHCH₂Ph、-NHSO₂CH₂CH₂Ph、-NHCOCH₂CH₂OMe、-NHCOPh、-NHCOEt、-NHCO-c-Pr、-NHCO-c-hex、-

- NHCOCH₂CO₂Et、-NHCO-2-チエニル、-NHCO-5-イソキサゾリル、-NHCONMe₂、
 -NHCO₂Et、-NHCOCO₂Et、-NHCOCH₂CH₂CO₂Me、N-サクシイミド、
 NHCOCONMe₂、-NHCOCH₂CONHMe、-NHCOCO₂NH₂、-NHCO₂Me、-NHCO-2-
 ビリミジン、-NHCO-2-フラン、-NHCO-3-トリアゾール-1-Me、-NHCO₂iPr、
 5 NHCO₂CH₂CH₂OMe、p-トルエンスルホニルアミノ、(2-チアゾール-4-イール)
 アセチルアミノ、2-(ジメチルカルバモイル)アセチルアミノ、チアゾール-4-
 カルボニルアミノ、メチルアミノオキサリルアミノ、(チアゾール-5-カルボニル)
 アミノ)、
 10 以下に示す置換されていてもよいアルキニル(:-C≡CCH₂OMe、-C≡CPh、-C≡C-
 n-Pr、-C≡CCO₂Me、-C≡CCH₂NHAc、-C≡CCH₂NHSO₂Me、-C≡C-シクロペンチ
 ル-(1-OH)、-C≡CCH₂OH)

- 以下に示す置換されていてもよいカルバモイル(:-CONHiPr、-CONHCH₂CH₂OMe、
 15 -CONH-N-モルホリル、-CONHNHAc、-CO-(4-Me-ピペラジン)、-CONH-(2-チアゾ
 ル)、
 -CONHCH₂CONMe₂、-CONH(CH₂)₈OCOCF₃、-CONEt₂、-CO-モルホリル、
 -CONHSO₂Me、-CONMeSO₂Me、-CONHSO₂Ph)、
 -CF₃、-COMe、-SMe、-SO₂Me、-OMe、-OCH₂CO₂Me、-OCH₂CH₂OMe、-CH₂CH=CH₂、
 20 -CN、4-ピベリジル、-NH₂、水素、Cl、Br、COOMe、2-オキシピロリジル、
 2-オキシピベリジル、4-(ヒドロキシメチル)フェニル)

である請求項14記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又
 はそれらの溶媒和物。

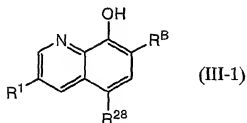
- 25 18. R¹は、ハロゲンで置換されていてもよいベンジル; R²は水素; R^Aは式: -
 C(=O)-R⁷(式中、R⁷はメトキシ、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NH₂、-NHN(CH₃)₂、
 -O(CH₂)₈OCH₃、-OCH(CH₃)CH₂OCH₃、置換されていてもよいピベリジルオキシ(置
 換基:アセチルまたはメタンスルホニルオキシ)、または置換されていてもよいテトラ
 ヒドロピラニルオキシ; Yはヒドロキシ; R²⁹は

以下に示す置換されていてもよいアミノ (: -NHCOMe、-NHSO₂NMe₂、-NHCOCH₂CH₂OMe、-NHCOPh、-NHCOCH₂CO₂Et、-NHC0-2-チエニル、-NHCO₂Et、-NHCOCH₂CH₂CO₂Me、-NHCOCONMe₂、-NHCOCONH₂)、

- 以下に示す置換されていてもよいアルキニル (: -C≡CCH₂OMe、-C≡CCH₂NHAc、
 5 -C≡CCH₂NHSO₂Me、-C≡C-c-pen-(1-OH)、-C≡CCH₂OH)
 -CH₂CH=CH₂、4-ビペリジル、または 水素)

である請求項 1 4 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- 10 19. 式 ;



(式中、

- R^Bは、-C(=O)R²⁸(式中、R²⁸はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ)または
 15 -CON(R⁸)(R⁹)(式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシ)

R¹は、式:-Z²-R⁵(式中、Z²は置換されていてもよいアルキレン; R⁵は置換されていてもよいアリール)で示される基;

- 20 R²⁸は、カルボキシ、-N(R¹⁴)(R¹⁵)(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶(式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷(式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、
 25 置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよいアミノ)、-C(=S)R¹⁷(式中、R¹⁷は前記と同意義)、

- もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)

で示される請求項 1 記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

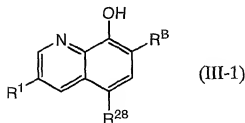
20. R^B は、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、または置換されていてもよいヘテロサイクロオキシ)

R^1 は、式： $-Z^2-R^5$ (式中、 Z^2 はメチレン； R^5 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル) で示される基；

25. R^{28} は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (式中、 R^{16} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、

または置換されていてもよいアミノ)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同
 意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいア
 ミノ)または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もし
 くは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原
 5 子および/または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロ
 サイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、ア
 シル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、
 アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-$
 SO_2R^{21} (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(O$
 10 $H)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、
 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素また
 はアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは
 置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアルケニル、置換さ
 15 れていてもよいアルギニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていても
 よいヘテロアリール、である請求項19記載の化合物、それらの製薬上許容される塩
 又はそれらの溶媒和物。

21. 式:



20

R^B は、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコ
 キシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシアルキル、
 置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいヘテロサイクルオ
 25 キシ)

R^1 は、式: $-CH_2-R^5$ (式中、 R^5 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル)

で示される基；

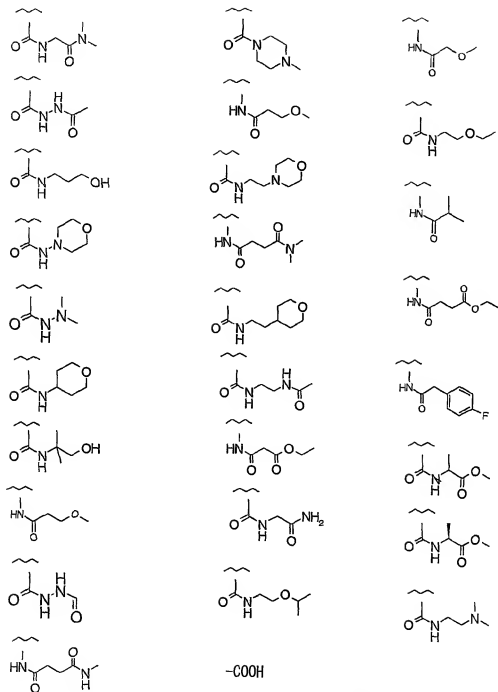
- R^{2g} は、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいヘテロ環アルキル、または置換されて
- 5 いてもよいアリール)

で示される請求項1記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- 10 22. R^B は、 $-C(=O)R^{2g}$ (式中、 R^{2g} はヒドロキシ、アルコキシまたは置換されていてもよいヘテロサイクルオキシ)

R^1 は、式： $-CH_2-R^5$ (式中、 R^5 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル)で示される基；

R^{2g} は以下に示されるいずれかの基；

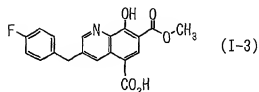


で示される請求項 1 9 記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

23. R^B が、 $-C(=O)R^{2B}$ (式中、 R^{2B} はアルコキシ) である、請求項 22 記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

24. R^{2b} が、 $-C(=O)R^{2c}$ （式中、 R^{2c} はアルコキシ）、 R^{2c} がカルボキシである、請求項22記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物

5 25. 式；



で示される化合物 (I-3)、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

26. 請求項25記載の化合物 (I-3)、そのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩もしくはアミン塩。

27. 請求項25記載の化合物 (I-3)、そのメグルミン塩、またはそれらの溶媒和物。

28. 請求項1～27のいずれかに項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

15 29. 酵素阻害剤である請求項28記載の医薬組成物。

30. 核酸関連酵素阻害剤である請求項28項記載の医薬組成物。

31. HIIVインテグラーゼ阻害剤である請求項28項記載の医薬組成物。

32. 抗HIIV剤である請求項28項記載の医薬組成物。

33. エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である請求項28記載の
20 医薬組成物。

34. 請求項31記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗HIIV用合剤。

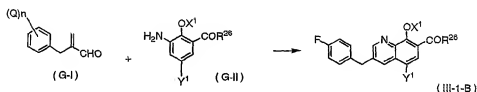
35. 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIIV活性を上昇させる活性を有する請求項31記載の医薬組成物。

25 36. 請求項28記載の医薬組成物を投与することの特徴とするエイズ又はエイズ関

連合併症の発症予防又は治療方法。

37. エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための請求項1～27のいずれかに記載の化合物の使用。

- 5 38. 以下の式で示され、化合物 (G-I) と化合物 (G-II) とを酸触媒存在下で反応させることを特徴とする、化合物 (III-1-B)、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物の製造方法。



- 10 (式中、

Qはハロゲン；

nは0～3の整数；

X¹は水素またはフェノール性水酸基の保護基；

R²⁶はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、

- 15 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクルオキシまたは-N(R⁸)(R⁹) (式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシ)；

Y¹は水素、ハロゲン、カルボキシ、アルコシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して

- 20 水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、または置換されていてもよいアミノ)、-C(=S)R¹⁷ (式中、R¹⁷は前記と同意義)、

- 25 もしくは-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミノ基もしくはR¹⁴

- と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に、窒素原子、硫黄原子および／または酸素原子を有していてもよく、置換されていてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、 $-(CH_2)_{0-3}CN$ 、 $-R^{41}-COOR^{42}$ (R^{41} はアルケニル、 R^{42} は水素またはアルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}R^{40}$ (R^{40} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール)
39. Q) n が F ; R^{26} がアルコキシ; Y^1 が水素、ハロゲン、カルボキシ、またはアルコシカルボニルである、 X^1 がエーテル系保護基またはエステル系保護基である、
- 15 請求項 38 記載の製造方法。
40. (Q) n が $p-F$; R^{26} がメトキシ; Y^1 が水素、ハロゲン、カルボキシ、またはメトシカルボニル; X^1 が水素、アルキルまたはアラールキルである、請求項 38 記載の製造方法。
41. 酸触媒及び酸化剤の存在下で行う、請求項 38 記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/48, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/4375, A61P31/18, 37/04, 43/00, C07D401/04, 401/06, 401/12, 405/12, 413/04, 417/06, 471/04, 491/052, 413/06,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/48, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/4375, C07D401/04, 401/06, 401/12, 405/12, 413/04, 417/06, 471/04, 491/052, 413/06, A61K31/553, 31/541, C07D417/12, 409/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 2539664 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.), 18 March, 1976 (18.03.76), Example 147 & JP 51-032576 A	1, 2, 28
X	WO 02/30426 A1 (MERCK & CO., INC.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text; particularly, Claims & EP 1326611 A1 & AU 2002015328 A	1-35, 37-41
X	WO 02/30930 A2 (MERCK & CO., INC.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text; particularly, Claims & EP 1326865 A2 & AU 2002011527 A	1-35, 37-41

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
11 November, 2003 (11.11.03)

Date of mailing of the international search report
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10212

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/36734 A2 (MERCK & CO., INC.), 10 May, 2002 (10.05.02), Full text; particularly, Claims & EP 1333831 A2 & AU 2002030392 A	1-35, 37-41
P, X	WO 02/70486 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 12 September, 2002 (12.09.02), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1-35, 37-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10212

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 36

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 36 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy and to a diagnostic method, and thus relates to a subject matter for which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<With Respect to Subject Matters for Search>

The compounds represented by the general formula (I) given in claim 1 involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds.

Consequently, a search was made mainly with respect to the part which is supported by and disclosed in the description, i.e., compounds in which R^1 is the formula $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ and B^1 is $-C(R^2)=$.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/533, 31/541, C07D417/12, 409/12

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D215/48, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/4375, A61P31/13, 37/04, 43/00,
C07D401/04, 401/06, 401/12, 405/12, 413/04, 417/06, 471/04, 491/052, 413/06,
A61K31/553, 31/541, C07D417/12, 409/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D215/48, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/4375, C07D401/04, 401/06, 401/12,
405/12, 413/04, 417/06, 471/04, 491/052, 413/06, A61K31/553, 31/541, C07D417/12, 409/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	DE 2539664 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 1976.03.18 実施例 1 4 7 参照 &JP 51-032576 A	1, 2, 28
X	WO 02/30426 A1 (MERCK & CO., INC.) 2002.04.18 全文、特に特許請求の範囲参照 &EP 1328611 A1 &AU 2002015328 A	1-35, 37-41

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 11. 03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/30930 A2 (MERCK & CO., INC.) 2002.04.18 全文、特に特許請求の範囲参照 &EP 1326865 A2 &AU 2002011527 A	1-35, 37-41
X	WO 02/36734 A2 (MERCK & CO., INC.) 2002.05.10 全文、特に特許請求の範囲参照 &EP 1333831 A2 &AU 2002030392 A	1-35, 37-41
PX	WO 02/70486 A1 (塩野義製薬株式会社) 2002.09.12 全文、特に特許請求の範囲、実施例参照 (ファミリーなし)	1-35, 37-41

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 36 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲36は手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法であり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにして作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT 6 条の意味において、明細書に裏付けられ、かつ、PCT 5 条の意味において開示されているのは、上記化合物のごく限られた部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、 R^1 が式 $-Z^1-Z^2-Z^3-R^6$ であり、 B^1 が $-C(R^2)=$ である化合物を中心に行った。